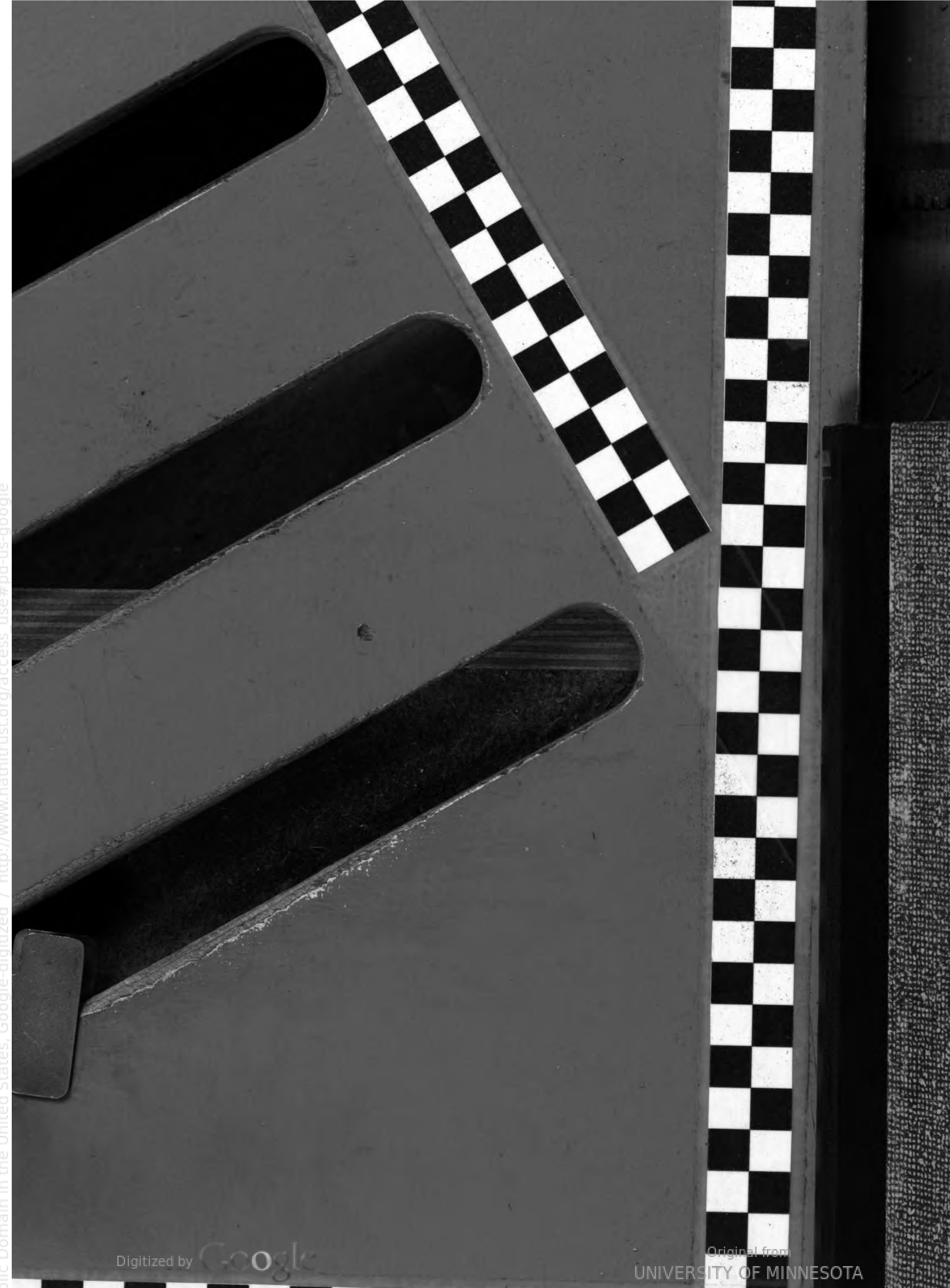
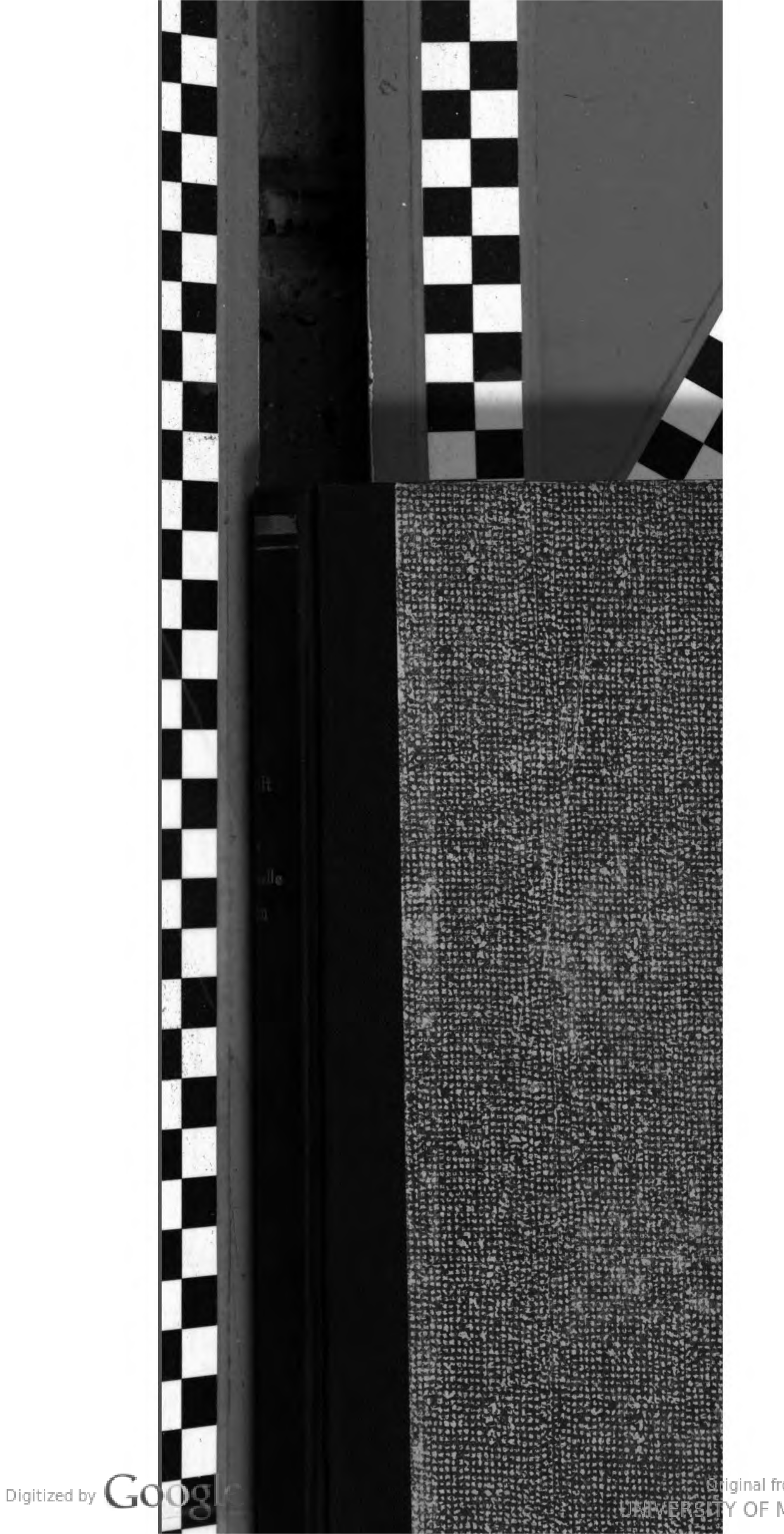
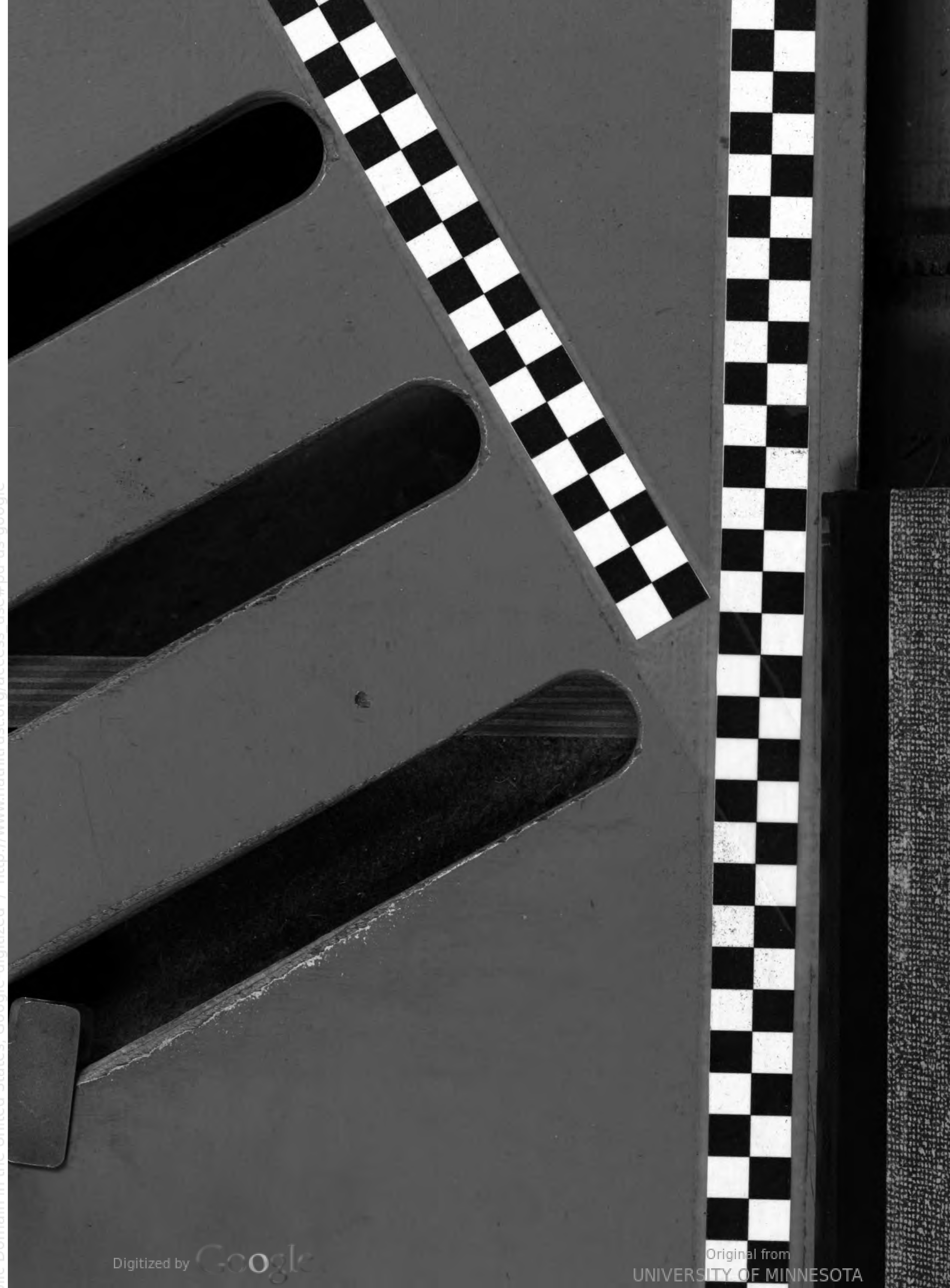
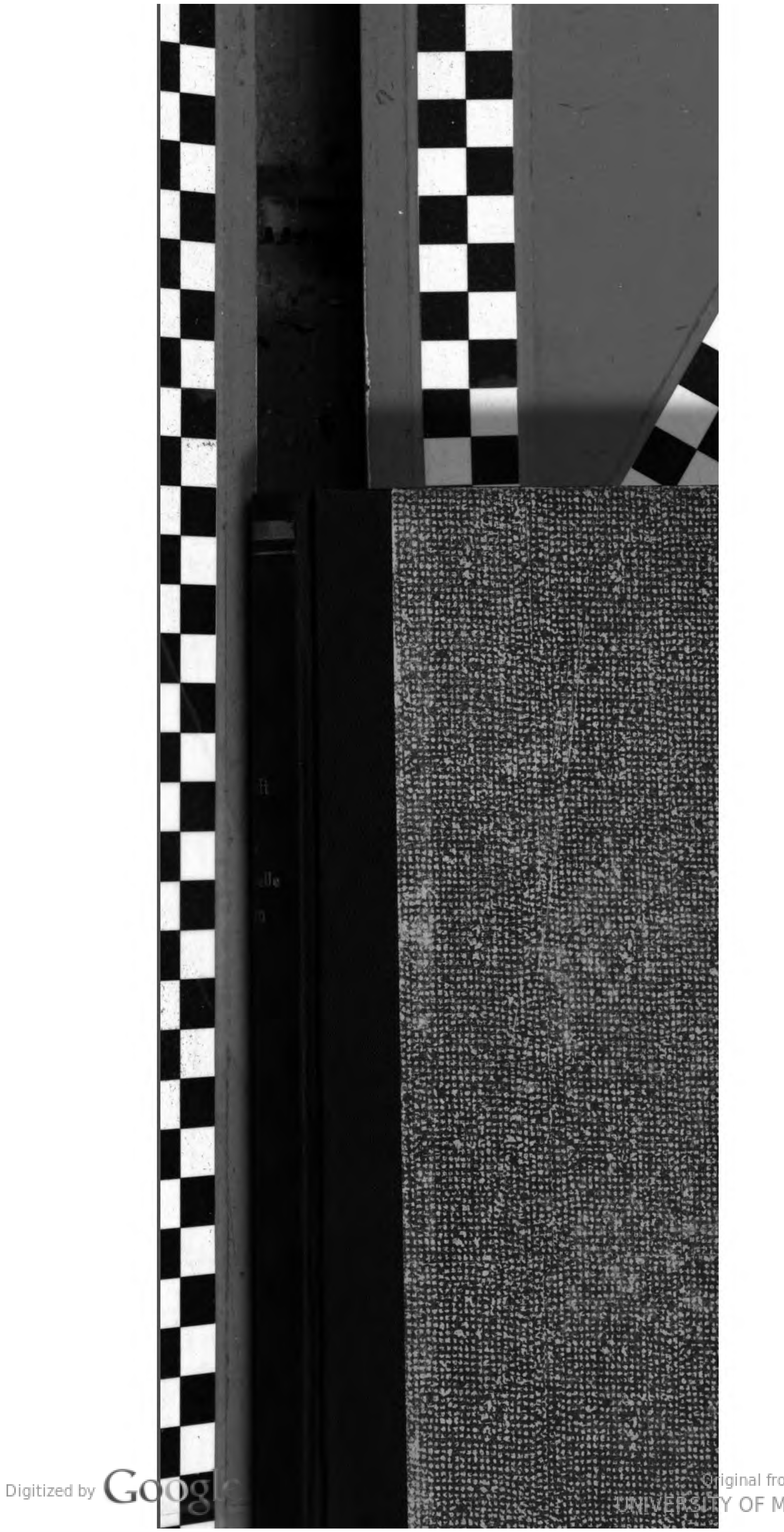
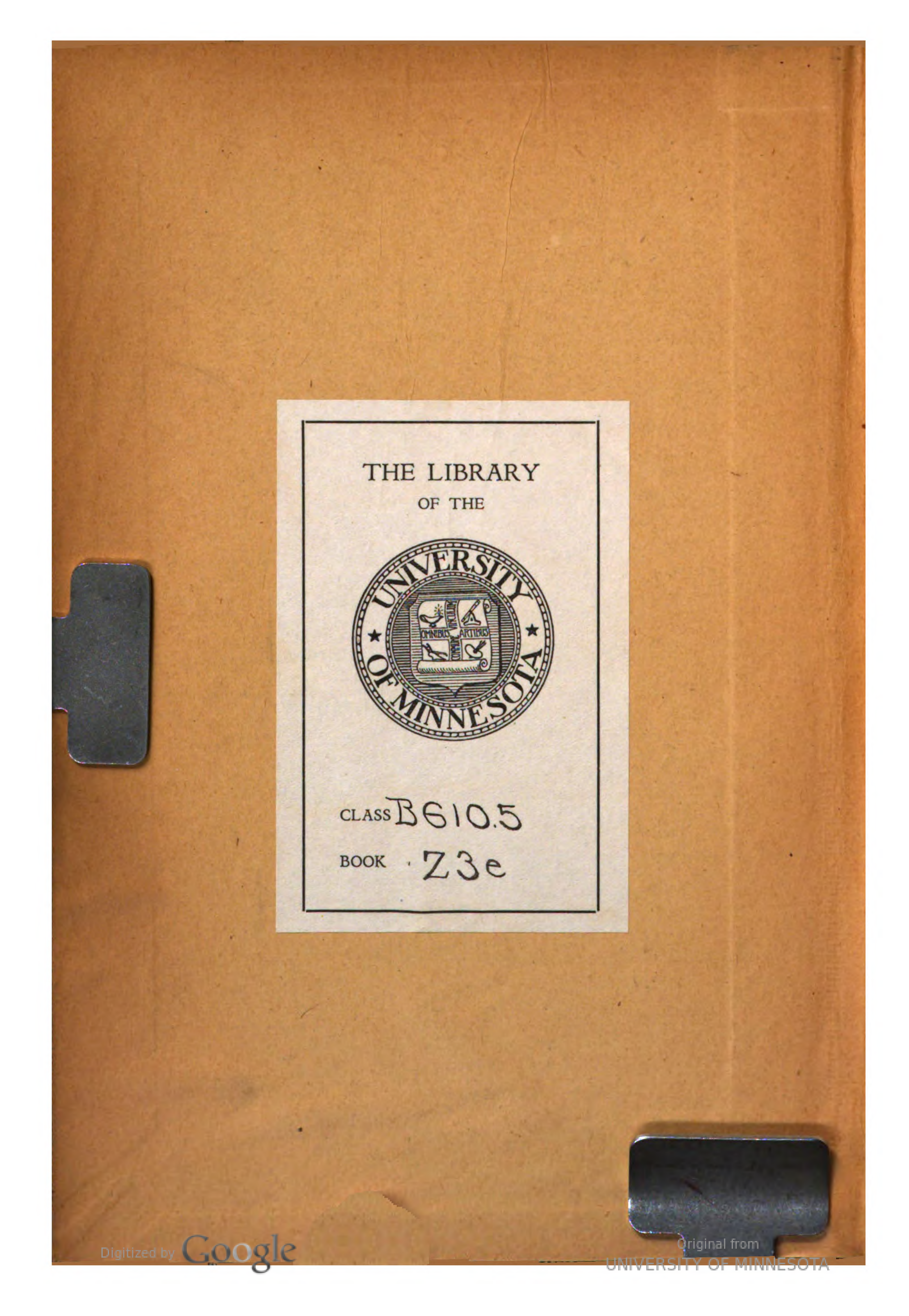









THE LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY OF MINNESOTA
OMNIBUS ARTIBUS
CLASS B610.5
BOOK Z3e



ZEITSCHRIFT FÜR DIE GESAMTE EXPERIMENTELLE MEDIZIN

ZUGLEICH FORTSETZUNG DER

ZEITSCHRIFT FÜR EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE UND THERAPIE

HERAUSGEGEBEN VON

E. ABDERHALDEN-HALLE, A. BIEDL-PRAG, TH. BRUGSCH-BERLIN, E. ENDERLEN-HEIDELBERG, H. E. HERING-KÖLN, W. HIS-BERLIN, F. KRAUS-BERLIN, O. LUBARSCH-BERLIN, C. v. NOORDEN-FRANKFURT A. M., R. PALTAUF-WIEN, E. PAYR-LEIPZIG, C. PIRQUET-WIEN, J. POHL-BRESLAU, F. SAUERBRUCH-MÜNCHEN, A. SCHITTENHELM-KIEL, W. STRAUB-FREIBURG, H. STRAUB-GREIFSWALD, W. TRENDELENBURG-TÜBINGEN, P. UHLENHUTH-MARBURG

REDIGIERT VON

F. KRAUS C. PIRQUET A. SCHITTENHELM W. TRENDELENBURG

30. BAND

MIT 31 TEXTABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1922



Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.



Inhaltsverzeichnis.



(Aus der Medizinischen Klinik Greifswald [Direktor: Prof. Dr. *H. Straub*].)

Der Antagonismus zwischen Koli- und Diphtheriebacillen und der Versuch einer praktischen Nutzanwendung.

Von

Privatdozent **Dr. van der Reis**,
Assistensarzt der Medizinischen Klinik.

(Eingegangen am 19. Juni 1922.)

Die gegenseitige Beeinflussung von zwei oder mehr Mikrobenarten, die nebeneinander auf einem Nährboden wachsen, kann verschiedenartiger Natur sein. Bald zeigt sich wechsel- oder einseitige Förderung des Wachstums, bald Hemmung, bald sogar völlige Abtötung des einen Bakteriums. Diese Wechselwirkungen sind nicht nur der Ausdruck eines Kampfes um die notwendigen Nährstoffe, die zur Erhaltung des Zellebens erforderlich sind, sondern es spielen auch die verschiedensten Bedingungen, die durch die Lebensprozesse geschaffen wurden, bei der Symbiose und dem Antagonismus eine wichtige Rolle.

Die Bakterienassoziationen, wie sie bei der Symbiose in Erscheinung treten und in Misch*kulturen* von Influenzabacillen und einer Reihe artfremder Keime, ferner bei Anaerobiern beobachtet wurden (*Pringsheim*), sind vielfach auch im menschlichen und tierischen Organismus nicht ohne Bedeutung. Es sei nur auf den begünstigenden Einfluß der Streptokokken, auf das Wachstum und die biologischen Eigenschaften anderer pathogener Keime, z. B. die gesteigerte Toxinbildung der Diphtheriebacillen hingewiesen (*Hilbert*, *Cantani*, *Luerssen*). Andererseits sollen z. B. die Tuberkelbacillen stark hemmend auf Streptokokken wirken (*Bonhoff*). Empfindliche Mikroben wie der Pestbacillus werden in Kulturen von den verschiedensten Konkurrenten leicht überwuchert. Der Vibrio cholerae dagegen hemmt Vibrio Metschnikoff, Staphylokokken und Milzbrandbacillen. Letztere können auch von Typhusbacillen und Staphylokokken zurückgedrängt werden (*Cornil* und *Babes*, *Ferlito*, *Pavone*). Das antagonistische Verhältnis der Choleravibrionen gegenüber dem Bact. coli commune wird recht verschieden angegeben (zit. bei *Gottschlich*). Eine größere theo-





retische Bedeutung haben der Bac. pyocyaneus und dessen Enzyme und Stoffwechselprodukte gewonnen, die Gonokokken und vor allem Diphtheriebacillen im Reagensglas *völlig* hemmen sollen (*Schäffer*, *Emmerich* und *Löw*), während in vivo diese Fähigkeit nicht in dem Grade zur Entfaltung kommt, ähnlich wie Keime aus der Subtilisgruppe auch nur auf Agarplatten Diphtheriebacillen hemmen (*Pringsheim*).

Manche Erscheinungen im Darmkanal, soweit die bisher vorliegenden Untersuchungen des Leichendarms und der Faeces allgemeine Gültigkeit haben, können ebenfalls auf das Überwiegen gewisser Bakterienarten zurückgeführt werden, die im Konkurrenzkampf andere Keime überwuchert haben. So gewähren obligate Milchsäurebakterien und ihre nahen Verwandten aus der Koli-Aerogenesgruppe, nicht allein durch ihr Vermögen, bei Kohlehydratanwesenheit Säure zu bilden, einen gewissen Schutz vor Fäulnis, sondern es muß diesen Mikroorganismen eine besondere Kraft eigen sein, die Fäulniskeime oder ihre Funktionen zu hemmen (*Blumenthal*, *Bienstock*, *Strasburger*).

In der Therapie ist wiederholt versucht worden, diese antagonistische Eigenschaft durch Verabreichung von Bac. bulgaricus und Lactisaerogeneskulturen zur Beseitigung übermäßiger Fäulniserscheinungen (*de Jaeger*, *Escherich*, *Brudzinski*, *Loebel*, *Metschnikoff*) und zur Vertreibung der Typhuskeime aus dem Darmkanal (*Nissle*) nutzbar zu machen. Die antagonistische Fähigkeit mancher milchsäurebildenden Stäbchen, vor allem der gramnegativen aus der Aerogenesgruppe, der auch nach unserer Ansicht das Bact. coli commune zuzurechnen ist (*Kruse*), scheint sich auf die verschiedensten Keimarten zu erstrecken. Einen besonders starken Antagonismus fand ich bei Kolibacillen gegenüber Diphtheriekeimen, und zwar nicht nur auf künstlichen Nährböden, sondern auch in vivo.

Bevor ich auf diese Eigenschaft von Koli näher eingehen kann, ist es nötig, einige theoretische Erwägungen über den Antagonismus vorauszuschicken, dessen Wesen noch nicht völlig aufgeklärt werden konnte. Gewöhnlich haben wir es nicht mit einem „gegenseitigen" Antagonismus zu tun (*Garré*), wobei zwei oder mehr Bakterienarten sich gegenseitig verdrängen bzw. abtöten, sondern um einen „einseitigen". Bei dieser Konkurrenz kann es sich um einen *Antagonismus des Wachstums* handeln — die schneller wachsende überwuchert die langsamere Art — oder um einen *Antagonismus der Funktion*. Im letzteren Fall entwickeln sich verschiedene Arten ungestört nebeneinander, aber die überlegenen Bakterien schädigen die übrigen derart, daß z. B. sonst charakteristische Stoffwechselprodukte oder Gifte nicht zur Wirkung kommen, sei es, daß sie durch die Antagonisten unwirksam gemacht werden oder nicht gebildet werden können (*Gottschlich*).

Die Gründe dieses eigentümlichen und interessanten Verhaltens können sehr mannigfacher Art sein. Je nachdem die Wechselwirkung zweier Doppelreinkulturen auf künstlichen Nährböden schon verhältnismäßig früh oder erst bei alternden Kulturen auftritt, könnte es sich

1. um Entziehung von notwendigen Nährstoffen oder um Entwertung des Substrates durch die rascher wachsende bzw. früher eingesäte Art handeln, oder

2. um eine größere Wachstumsgeschwindigkeit des siegreichen Keimes.

3. Auch verschiedener Sauerstoffbedarf und

4. ungleiches Temperaturoptimum konkurrierender Bakterienarten ist in manchen Fällen von gewisser Bedeutung.

5. Durch den Abbau der Nährstoffe infolge der Lebensfähigkeit der Bakterien verändert sich gelegentlich die Reaktion der Nährböden derart, daß gewisse, gegen saure oder alkalische Reaktion empfindliche Arten schlecht gedeihen (*Sirotinin*, *Bitter*).

6. Eine schädliche Änderung der Reaktion kann weiterhin durch irgendwelche Stoffwechselprodukte des Antagonisten bewirkt werden. Besonders seitdem für das Zustandekommen der natürlichen Wachstumshemmung von Bakterien in alternden Kulturen, die zum völligen Stillstand der Vermehrung führen kann, bakterielle Stoffwechselprodukte, die sog. Autotoxine, angenommen werden, ist man sehr geneigt, in diesen auch die Ursache des Antagonismus zu sehen. Solche thermolabile, durch Tonkerzen nicht filtrierbare Hemmungsstoffe, wurden zuerst von *Eijkman* in Agar und Gelatine, von *Faltin*, der sie aber für filtrier- und adsorbierbar hielt, im Urin und dann von *Conradi* und *Kurpjuweit* auch in Bouillonkulturen gefunden. Besonders die letzteren Autoren, denen es gelang, die Autotoxine vermittels Dialyse durch Schilfmembranen von den Bakterien zu trennen, wiesen darauf hin, daß sie nicht nur gegen arteigene, sondern auch sehr wirksam gegen artfremde Keime gebildet werden. Diese Befunde konnten aber nicht in vollem Umfange bestätigt werden, und es wurde versucht, die Entwicklungshemmung und das Absterben der Bakterien lediglich auf Nährstoffmangel infolge des Wachstums zurückzuführen (*Passini*, *Rolly*, *Oebius*, *Manteufel*).

7. Schließlich liegt noch die Möglichkeit vor, daß die zurückgedrängten Keime durch spezifische Produkte, vielleicht Fermente des Antagonisten aufgelöst werden, wie es vor allem von der Pyozyanase Diphtheriebacillen (*Emmerich* und *Löw*) und Enzymen des Prodigiosus Milzbrandbacillen gegenüber angenommen wird (*Bertarelle*).

Je nach dem Grade des Antagonismus werden die unterlegenen Keime nur im Wachstum gehemmt oder ganz abgetötet. Eine völlige und schnelle Bactericidie entfaltet nach den folgenden Versuchen



das Bact. coli commune gegenüber vollvirulenten Diphtheriebacillen, die von den Tonsillen Diphtheriekranker gezüchtet waren. Die Kolibakterien stammten aus dem Darmkanal verschiedener Versuchspersonen und wurden nach dem üblichen Verfahren identifiziert und auf alle Stoffwechselfunktionen geprüft.

Versuchsreihe 1.

Nachdem festgestellt war, daß sowohl Koli- als auch Diphtheriebacillen (von Serumröhrchen) in gewöhnlicher Nährbouillon (PH = 7,3 bis 7,5) und 1%iger Traubenzuckerbouillon (PH = 7,3) gut wachsen, impfte ich wechselnde Mengenverhältnisse der beiden Mikroben in Bouillonröhrchen und hielt sie verschieden lange Zeit im Brutschrank. Um nachweisen zu können, ob und wann unter diesen Bedingungen die Diphtheriebacillen abgetötet werden, wurden die verschiedensten Versuche angestellt. Objektträgerausstriche von den Bouillonkulturen waren nicht zu verwenden, weil hierbei tote und lebende Bakterien nicht zu unterscheiden sind. Es mußte vielmehr angestrebt werden, ein für Diphtheriebacillen optimales Nährsubstrat zu finden, das mit der beimpften Bouillon beschickt werden konnte, und auf dem aber gleichzeitig die Kolibacillen kaum oder besser noch *gar nicht* gedeihen. Wenn nämlich die Bakterien aus der Bouillon auf einen Nährboden gebracht wurden, der beiden Arten Wachstumsmöglichkeiten bot — ein Verfahren, das man bisher anwandte —, konnte die Verdrängung der unterlegenen Keime auf diesem Substrat *weitergehen*. Eine weitgehende Verdünnung schützte nur teilweise vor Trugschlüssen. Malachitgrünplatten, auf denen Koli nicht wachsen, entsprachen den Anforderungen nicht, auch nicht bei Zusatz von Serum und Traubenzucker, weil die erforderliche Konzentration auch das Wachstum der Diphtheriebacillen unterdrückte. Zusatz von Ammoniumsulfat (*Pesch*) in den verschiedensten Mengenverhältnissen zu den Nährböden schädigte Koli nur wenig, Pikrinsäure ließ sie zwar nicht aufkommen, schädigte aber gleichzeitig B. diphtheriae zu sehr. Das Petrolätherverfahren von *Conradi* (*Rhodovi*) mußte ebenfalls verworfen werden, weil auch die Kolikeime in die Petrolätherschicht übergehen, sich also auf diese Weise nicht von den Diphtheriebacillen trennen lassen. Allen Anforderungen entsprach die *Tellurserumtraubenzucker*platte (*Conradi* und *Troch*), auf der die Diphtheriekolonien tiefschwarz, Kolibabacillen — wie wir feststellten — dagegen überhaupt nicht wuchsen. Bei den folgenden Versuchen über die Abtötungsdauer von Bac. diphtheriae bediente ich mich ausschließlich des letzteren Verfahrens, das einseitig für den Diphtheriebacillus einen günstigen Nährboden darstellt.



Tabelle I.

Medium	Beimpft mit:	Einwirkungsdauer bei 37° C in Stunden:	Bodensatz des Zentrifugats ausgestrichen auf: Objektträger	Tellurserum
a) Bouillon	5 Ösen Koli + 1 Öse B. diphth.	19	Di +	Di +
		20	Involutionsformen	wenige Kolon.
		24		vereinz. kl. Kol.
		26		Di —
	3 Ösen Koli + 3 Ösen B. diphth.	20	Di +	Di +
		22	Involutionsformen	Di schwach
		24		Di +
		26		Di —
	1 Öse Koli + 5 Ösen B. diphth.	20	Involutionsformen	Di schwach +
		24		Di ±
		26		Di —
b) Traubenzuckerbouillon	5 Ösen Koli + 1 Öse B. diphth.	20	Involutionsformen	Di +
		22		Di +
		24		Di schwach
		26		Di —
	3 Ösen Koli + 3 Ösen B. diphth.	20	Di +	Di +
		22	Involutionsformen	Di +
		24		Di schwach +
		26		Di —
	1 Öse Koli + 5 Ösen B. diphth.	20	Involutionsformen	Di +
		22		Di +
		26		Di —
c) Traubenzuckerascitesbouillon	5 Ösen Koli + 1 Öse B. diphth.	19	Di +	Di +
		20	Involutionsformen	Di +
		22		Di ±
		26		Di —
	3 Ösen Koli + 3 Ösen B. diphth.	20	Involutionsformen	Di +
		22		Di +
		24		Di schwach +
		26		Di —
	1 Öse Koli + 5 Ösen B. diphth.	20	"	Di +
		24	"	Di ±
		26	"	Di —
d) Bouillon mit Kreidezusatz	5 Ösen Koli + 1 Öse B. diphth.	20	"	Di +
		22	"	Di —
		24	"	Di ±
		26	"	Di —

Tabelle I (Fortsetzung).

Medium	Beimpft mit:	Einwirkungsdauer bei 37° C in Stunden:	Bodensatz des Zentrifugats ausgestrichen auf: Objektträger	Tellurserum
d) Bouillon mit Kreidezusatz	3 Ösen Koli + 3 Ösen B. diphth.	20	Involutionsformen	Di +
		22		Di +
		24	„	Di ±
		26	„	Di —
	1 Öse Koli + 5 Ösen B. diphth.	20	„	Di +
		24	„	Di ±
		26	„	Di —
e) Traubenzuckerbouillon mit Kreidezusatz	5 Ösen Koli + 3 Ösen B. diphth.	20	„	Di +
		25	„	Di +
f) Traubenzuckerascitesbouillon mit Kreidezusatz	5 Ösen Koli + 5 Ösen B. diphth.	20	„	Di +
		26	„	Di —
g) 24stündige Kolibouillon (3 Ösen B. coli)	2 Ösen B. diphth.	20	„	Di +
		26	„	Di —
	5 Ösen B. diphth.	26	„	Di —
h) 24stündige Diphtheriebouillon (3 Ösen Di)	1 Öse B. coli	26	„	Di —
	5 Ösen B. coli	26	„	Di —
i) 24stündige Diphtherieascitestraubenzuckerbouillon	2 Ösen B. coli	24	„	Di ±
		26	„	Di —
	5 Ösen B. coli	26	„	Di —
k) 24stündige Kolitraubenzuckerbouillon mit Kreidezusatz (2 Ösen B. coli)	2 Ösen B. diphth.	25	„	Di —
	5 Ösen B. diphth.	26	„	Di —

Tabelle I (Fortsetzung).

Medium	Beimpft mit:	Einwirkungsdauer bei 37° C in Stunden:	Bodensatz des Zentrifugats ausgestrichen auf: Objektträger	Tellurserum
1) 24stündige Diphtherie-ascites-traubenzucker-bouillon mit Kreidezusatz (2 Ösen Di)	1 Öse B. coli	25 26	Involutionsformen	Di ± Di –
	5 Ösen B. coli	26		Di –
Kontrollen:	3 Ösen B. coli + 3 Ösen B. typhi	24	—	auf Endo: Koli + Ty. +
	5 Ösen B. coli + 1 Öse Streptoc.	24	Koli u. Strept.	auf Agar: Koli + Strept. +
Bouillon	3 Ösen B. coli + 3 Ösen B. subtilis	24	Koli u. Subt.	auf Agar: Koli + Subt. +
	1 Öse B. coli + 3 Ösen Staphyl.	24	Koli u. Staphyl.	auf Agar: Koli + Staph. +
	3 Ösen B. coli + 5 Ösen Prodigios.	24	Koli u. Prodig.	auf Agar: Koli + Prod. +

Aus Tabelle I ersehen wir, daß der Antagonismus der beiden Keime in Bouillon mit verschiedensten Zusätzen nach 26 Stunden eine wirkliche Abtötung der Diphtheriebacillen bewirkt, auch wenn die Diphtheriebacillen 24 Stunden vorgewachsen sind. Die übrigen untersuchten Bakterien dagegen wurden von Koli nicht abgetötet. Schon in den direkten mikroskopischen Ausstrichen des Bodensatzes der Zentrifugate fanden sich nach 16 Stunden nur noch wenige normal gestaltete Diphtheriekeime; die Mehrzahl der grampositiven Stäbchen erschien vielmehr kurz, keulenförmig, z. T. birnenartig ausgezogen oder aufgequollen und hatte in der Färbbarkeit nach *Gram* stark gelitten. Bei der *Neisser*schen Färbung waren die *Babes—Ernst*schen Körperchen oft verschwunden, oft waren sie rundlich verdickt und lagen frei im Präparat. In vielen Ausstrichen wurden nur noch kokkenartige Gebilde gefunden, so daß die Involutionserscheinungen wohl in erster Linie auf eine Schädigung der Wachstumsenergie zurückgeführt werden können. Auf Tellurserum waren nach 20—24 Stunden nur noch spärliche Kolonien zu finden. Nach 26 Stunden blieb der Nährboden sowohl bei überwiegender oder gleicher Koli-, als auch bei größerer Diphtherieeinsaat steril. *Die Abtötung ist also von den gewählten Mengenverhältnissen nicht ab-*

hängig, eine Tatsache, die für die Erklärung des Wesens des Antagonismus von Bedeutung sein wird.

Sie geht aber nicht nur in Bouillon, sondern auch auf festen Nährböden vor sich: verschiedene Gemische beider Keime wurden auf Serumschrägröhrchen, auf Serum-, Traubenzuckeragar- und Ascitesagarplatten gebracht, nach Bebrütung abgeschwemmt und davon einige Ösen auf Tellurserumplatten ausgestrichen.

Tabelle II.

Medium	Bespatelt mit Aufschwemmung von:	Im Brutschrank	Abgeschwemmter Bakterienrasen auf Telluserum ausgespatelt
Serumröhrchen	5 Ösen B. coli + 1 Öse B. diphth.	20 Std.	B. diphth. spärl.
		21 „	„ —
	3 Ösen B. coli + 3 Ösen B. diphth.	21 „	„ +
		24 „	„ —
	1 Öse B. coli + 5 Ösen B. diphth.	20 „	„ 1 Kolonie
		21 „	„ —
Löfflerserumplatten	5 Ösen B. coli + 1 Öse B. diphth.	18 Std.	„ +
		20 „	„ —
	3 Ösen B. coli + 3 Ösen B. diphth.	19 „	„ +
		21 „	„ —
	1 Öse B. coli + 5 Ösen B. diphth.	20 „	„ +
		21 „	„ —
Traubenzuckeragarplatten	5 Ösen B. coli + 1 Öse B. diphth.	20 Std.	„ 2 Kolonien
		21 „	„ —
	3 Ösen B. coli + 3 Ösen B. diphth.	21 „	„ —
		24 „	„ —
	1 Öse B. coli + 5 Ösen B. diphth.	19 „	„ +
		21 „	„ —
Ascitesagarplatten	5 Ösen B. coli + 1 Öse B. diphth.	20 Std.	„ +
		22 „	„ —
	3 Ösen B. coli + 3 Ösen B. diphth.	20 „	„ spärl.
		21 „	„ —
	1 Öse B. coli + 5 Ösen B. diphth.	19 „	„ +
		21 „	„ —
Kontrollen:	1 Öse B. coli + 5 Ösen B. subtil.	26 Std.	Koli + Subt. +
	3 Ösen B. coli + 3 Ösen Staph.	30 „	Koli + Staph. +
	5 Ösen B. coli + 1 Öse Prodig.	26 „	Koli + Strept. +



Die Objektträgerausstriche der abgeschwemmten Bakterienrasen zeigten die gleichen Wuchsformen, wie sie schon in Tabelle I erwähnt wurden. Auch die Abtötungsdauer auf den festen Nährböden wich nur wenig von derjenigen ab, die wir in den Bouillonversuchen fanden; nach 20—21 stündiger Zusammenwirkung waren die Diphtheriekeime tot. Heubacillen, Staphylokokken und Prodigiosus wurden wiederum nicht abgetötet. Das Nährsubstrat an und für sich ist demzufolge für die Wechselwirkung der Bakterien ohne besondere Bedeutung. Die antagonistische Kraft gegenüber den Diphtheriebacillen ist nicht die Funktion eines einzelnen Kolistammes, sondern allen untersuchten Rassen eigentümlich, wenn auch in etwas verschiedener Stärke. Dieser Unterschied ist nicht durch den sogenannten „antagonistischen Index“, den *Nissle* aufgestellt hat, bedingt; denn wie aus Tabelle 3 hervorgeht, vernichten „Koli stark“ und „schwach“ die Diphtheriebacillen in derselben Zeit.

Tabelle III.

Stamm		Bouillon beimpft mit:	Bodensatz des Zentrifugates auf Tellurserum nach Bebrütung von 24 Std.	26 Std.
Koli stark[1])		5 Ösen Koli + 1 Öse B. diphth.	wenige Di-Kol.—	Di —
Koli schwach[1])		5 „ + 1 „	„	„ —
Koli I	aus Faeces	5 „ + 1 „	Di +	„ —
Koli II	aus Faeces	5 „ + 1 „	Di —	„ —
Koli III	aus Faeces	5 „ + 1 „	wenige Di-Kol.	„ —
Koli IV	aus Faeces	5 „ + 1 „	„	„ —
Koli Fr.	aus der Mundhöhle	5 „ + 1 „	„	„ —
Koli B.	aus der Mundhöhle	5 „ + 1 „	Di +	„ —

Der Antagonismus ist weiterhin an die lebenden Kolibacillen gebunden. Sobald sie in Bouillon- oder Agarschüttelkulturen abgetötet sind, findet auch nach 36 stündiger Bebrütung keine Bactericidie statt, wenn Diphtheriekeime eingeimpft werden.

Um einen Einblick in das Wesen dieses antagonistischen Verhaltens zu gewinnen, versuchte ich zuerst festzustellen, ob es sich hierbei um eine *Erschöpfung des Nährbodens* durch die Kolibacillen handelte. Bei der verhältnismäßig schnellen Vernichtung der Diphtheriebacillen war es von vornherein unwahrscheinlich, daß eine hochgradige Entwertung des Nährsubstrates in Betracht kommen konnte.

Versuchsreihe 2.

Eine Bouillonkultur Koli (5 Ösen) wurde 16—24 Stunden bei 37^0 gehalten, dann durch 2 stündiges Erhitzen auf 60^0 abgetötet

[1]) Die Stämme stark und schwach verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Professor *Nißle*, Freiburg.



(Sterilitätsprobe) und mit 2 Ösen Bac. diphtheriae beimpft. Ausstrichpräparate, nach 6, 12 und 24 Stunden angefertigt, zeigten das Vorhandensein reichlicher Diphtheriekeime an, und Serumröhrchen mit einigen Ösen dieser Bouillon angelegt, waren gut bewachsen (18 Versuche). Die Vermehrung der Mikroben in der *sterilisierten* Kolibouillon blieb nicht hinter der in *frischer* Bouillon zurück, was aus folgender Tabelle ersichtlich ist. Die Zählplatten wurden aus gewöhlichem Agar, dem $5^0/_0$ frischer mit $10^0/_0$iger Sodalösung neutralisierter Zitronensaft zugesetzt war *(Leichtentritt)*, hergestellt. Dieser Nährboden ist zwar ein nicht ganz so günstiges Nährsubstrat wie Löfflerserum, bietet dafür aber den Vorteil der Durchsichtigkeit, der für die Zählmethode unerlässlich ist.

Tabelle IV.

Kolonienzahl

	in gewöhnlicher Bouillon		in abgetöteter Kolibouillon	
sofort	52	110	34	85
nach 24 Std.	∞	∞	∞	∞

Um dem Einwand zu begegnen, durch das Erhitzen der Bouillon wären Hemmungsstoffe oder Autotoxine der Bakterien, die das Nährsubstrat entwertet hätten, abgetötet und es sei so eine Regeneration desselben eingetreten, sterilisierte ich die vorgewachsenen Kolibouillonkulturen durch Zusatz von Chloroform, das wieder abgedampft wurde. Auch in dieser Versuchsanordnung blieben die Resultate (8 mal) dieselben, selbst bei Benutzung 4 Tage alter Kolibouillonkultur (4 mal) und auch nach Hinzufügen der doppelten Menge frischer Bouillon (8 Versuche).

In weiteren Versuchen wurden Agar-, Traubenzucker- und Ascitesagarschüttelröhrchen angelegt, 16 Stunden bebrütet und dann durch Erhitzen (2 Stunden bei 60° C) abgetötet. Von diesem Agar, der die toten Kolibacillenleiber enthielt, legte ich Agarplatten an und bespatelte sie mit 1 und 2 Ösen Diphtheriebacillen, die auf diesen Platten genau so üppig angingen, wie auf nicht erhitzten Kontrollplatten von dem betreffenden Nährsubstrat. Es wurden im ganzen 15 derartige Versuche gemacht, nur 2 mal war das Wachstum etwas weniger reichlich.

Ich legte nun 7 Kolispatelplatten auf Ascitesagar an, ließ sie 24 Stunden wachsen, hob die Agarschicht aus der Petrischale heraus, brachte sie mit der Unterseite nach oben in eine neue Petrischale und spatelte 1 Öse Diphtheriebacillen auf. Das Wachstum war auch auf 48 Stunden alten Koliplatten (7 Versuche) gut, so daß sich wiederum keine Erschöpfung des Nährbodens durch die noch lebenden Kolibakterien zeigte. Kontrollplatten mit Staphylokokken, Prodi-



giosus, Typhus- und Heubacillen hatten dasselbe Ergebnis. Auch wenn der Kolirasen einer Spatelplatte sorgfältig mit physiologischer Kochsalzlösung abgewaschen war und sich die Platte nach 12stündiger Bebrütung als steril erwies, gelang es, Diphtheriekulturen auf ihr anzulegen (5 Versuche).

Die 5 soeben beschriebenen Experimente wurden nun so variiert, daß sowohl in die Bouillon als auch in die Schüttelplatten und auf die Spatelplatten zugleich *Koli- und Diphtheriebacillen* gebracht wurden, um festzustellen, ob beim Vorhandensein beider Konkurrenten eine Entwertung des Substrates eintritt. Sie konnte aber auch bei dieser Anordnung *nicht* beobachtet werden (19 Versuche).

Aus den Versuchen dieser Serie geht zur Genüge hervor, daß eine *Erschöpfung des Nährbodens* durch das Bact. coli und seine Stoffwechselprodukte, über die noch zu sprechen sein wird, unter den gegebenen Bedingungen *keine Rolle* bei dem Antagonismus gegenüber Diphtheriebacillen spielen kann. Es soll natürlich nicht in Abrede gestellt werden, daß eine Verarmung an Nährstoffen eintreten *muß*, wenn die Bakterien längere Zeit auf den betreffenden Nährböden wachsen. Jedoch kommt diese Tatsache bei dem relativ schnell wirksamen Gegensatz zwischen den beiden Keimen nicht in Frage.

Versuchsreihe 8.

Da der Sauerstoffbedarf beider Mikroben kein wesentlich verschiedener ist, mußte nur untersucht werden, ob bei den Versuchen in Reagensgläsern etwa ein gewisser Sauerstoffmangel für die Erklärung der Hemmung der Diphtheriebacillen heranzuziehen war. Es wurden deshalb alle Reagensglasversuche von Reihe 1, Tabelle I in großen Kolben mit 25 ccm Bouillon wiederholt. Dabei stand die relativ geringe Flüssigkeitsmenge in nicht sehr hoher Schicht über dem Boden und bot so der Luft eine größere Berührungsfläche. Der Zutritt der Luft konnte noch durch wiederholtes Schütteln der

Tabelle V.

200 ccm Kolben mit 25 ccm	Beimpft mit	Nach Bebrütung von		
		14 h	24 h	26 h
Bouillon (PH = 7,3)	5 Ösen Koli + 5 Ösen Di	Di +	Di nur wenige Kolonien	Di —
	5 „ Koli + 2 „ Di	Di +		Di —
	5 „ Koli + 1 Öse Di	Di +		Di —
	2 „ Koli + 5 Ösen Di	Di +		Di —
Traubenzuckerbouillon (PH = 7,3)	5 Ösen Koli + 5 Ösen Di	Di +	Di spärlich	Di —
	5 „ Koli + 2 „ Di	Di +		Di —
	5 „ Koli + 1 Öse Di	Di +		Di —
	2 „ Koli + 5 Ösen Di	Di +		Di —



Kolben gesteigert werden. Die Resultate wichen nicht von jenen der Reagensglasversuche ab, so daß ein Mangel an Sauerstoff nicht in Betracht zu ziehen ist. Es erübrigte sich, Versuche über den Einfluß der Temperatur anzustellen, weil das Optimum beider Bakterienarten das gleiche ist.

Die Abtötung der Diphtheriebazillen wurde wie oben durch Aussaat auf Tellurserumnährböden festgestellt.

Versuchsreihe 4.

Da sowohl Koli- als auch Diphtheriebacillen auf geeigneten Nährböden Säure bilden, war es unwahrscheinlich, daß die Änderung der H-Ionenkonzentration die Hemmung verursachte. Die H-Ionenkonzentration gewöhnlicher Nährbouillon (PH = 7,3) beträgt nach 24stündigem Wachstum von Diphtheriebacillen PH = 7,3—7,2, bei Traubenzuckerzusatz bis zu PH = 5,0 (s. Tabelle VIII). Bei Kolieinimpfung ist zwar die Säurebildung reichlicher — in Bouillon nach 24 Stunden PH = 7,5—7,4, in Traubenzuckerbouillon PH = 4,6. Aber selbst in einer Bouillon PH = 4,6—4,5 trat keine sehr starke Verminderung der Wachstumsintensität, geschweige eine Abtötung, ein, wenngleich die Grenz- und optimalen Wasserstoffionenkonzentrationen für den Diphtheriebacillus 6,0—7,4—8,3 sind (*Dernby*), und die Toxinbildung bei steigendem Säuregrad des Nährbodens geringer wird. Auch auf den Eintritt der Hemmung blieb die gesteigerte H-Ionenkonzentration ohne Einfluß:

Bouillon (PH = 7,3) wurde mit 5 Ösen Koli und 2 Ösen Di beimpft. Nach 26 Stunden (PH = 6,9) waren die Diphtheriebacillen abgetötet (19 Versuche). Dieselben Ergebnisse wurden bei Verwendung von Traubenzuckerbouillon (PH = 4,8, 4,6) und Traubenzuckerascitesbouillon (PH = 5,8) (10 Versuche) erzielt. Andererseits blieb auch eine Neutralisation des Säuregrades ohne jeden Einfluß auf die antagonistische Koliwirkung: Je ein Reagensglas mit Bouillon, Traubenzucker- und Traubenzuckerascitesbouillon wurde mit Schlämmkreide versetzt (PH = 7,6; 7,6 und 8,4), dann, wie in den obenstehenden Versuchen, mit 5 Ösen Koli- und 2 Ösen Diphtheriebacillen beschickt. Nach einer Bebrütung von 26 Stunden war die H-Ionenkonzentration in den Röhrchen (PH = 7,9, 6,9, 7,3) und die Verdrängung der Diphtheriebacillen wiederum eine vollkommene (insgesamt 18 Versuche).

Die Wirkung der Koli- auf die Diphtheriebacillen beruht also ebenfalls *nicht auf Reaktionsänderungen des Nährbodens* infolge von Lebensvorgängen der Mikroben; denn sie geht auch in Nährmedien vor sich, deren Wasserstoffionenkonzentration für beide Keimarten ungünstig ist.



Versuchsreihe 5.

Durch diese Lebensprozesse entstehen aber Stoffwechselprodukte verschiedenster Art, die ihrerseits das Unterliegen des einen Keimes bewirken können. Im vorliegenden Fall kommen in der Hauptsache nur die Stoffwechselprodukte, Enzyme oder Autotoxine des Bact. coli als der obsiegenden Art in Betracht. Wenn in der Tat Hemmungsstoffe vorhanden sind, welche die Vernichtung der Diphtheriebacillen bewirken, mußte versucht werden, sie entweder von den lebenden Kolibacillen zu trennen und festzustellen, ob sie filtrierbar, thermolabil oder -stabil sind, oder wenn eine Isolierung nicht gelang, ihre Wirkung auf andere Weise sichtbar zu machen. Deshalb wurden verschieden alte Kolibouillonkulturen durch Berkefeldfilter filtriert und die Wirksamkeit des Filtrats geprüft. 10 ccm steriles Filtrat von 24stündigen bis 16 Tage alten Kolibouillonkulturen wurden mit 1—5 Ösen Diphtheriebacillen beschickt. In 50 Versuchen (Tab. VI) stellte ich übereinstimmend fest, daß die Bacillen *nicht* abgetötet waren, selbst wenn sie 48 Stunden im Filtrat verblieben. Auch im Filtrat 12 Tage alter Kulturen, das nach *Conradi* und *Kurpjuweit* „Autotoxine" enthält, wuchsen sie ungestört. Fügte ich aber zu 10 ccm Filtrat der verschieden alten Kolibouillon 5 Ösen Koli + 1 Öse Diphtherie, dann waren letztere nach 26 Stunden nicht mehr züchtbar, ebenso bei Einimpfung von gleichen Mengen, während zur Kontrolle gleichzeitig mit Koli eingeimpfte Staphylokokken, Typhus-, Heubacillen und Prodigiosus *nicht* abgetötet wurden. Die Abtötungszeit der Diphtheriebacillen im *Filtrat* ist also dieselbe wie in frischer Bouillon, und filtrierbare Hemmungsstoffe konnten bei dieser Versuchsanordnung nicht nachgewiesen werden.

Tabelle VI.

10 ccm Filtrat von Kolibouillonkultur (5 Ösen)	Beimpft mit	Bebrütet	Wachstum der Diphtheriebacillen auf Löfflerserum
24 Stunden alt	1 Öse Diphtheriebacillen	6 Std.	+
24 „ „	3 Ösen „	24 „	+
2 Tage „	1 Öse „	24 „	+
2 „ „	5 Ösen „	48 „	+
4 „ „	1 Öse „	6 „	+
4 „ „	4 Ösen „	12 „	+
8 „ „	1 Öse „	12 „	+
8 „ „	5 Ösen „	48 „	+
10 „ „	2 „ „	6 „	+
10 „ „	3 „ „	24 „	+
12 „ „	1 Öse „	12 „	+
16 „ „	5 Ösen „	24 „	+

Es blieb noch die Möglichkeit, daß das wirksame Agens erst entsteht, wenn Koli- und Diphtheriebacillen in Kontakt gewesen sind: 5 Ösen Koli und 2 Ösen Diphtheriebacillen wurden in 10 ccm Traubenzuckerbouillon eingebracht, 16, 25 und 26 Stunden bei 37° belassen und dann durch ein Berkefeldfilter geschickt. In den Filtraten fand keine Abtötung von Diphtheriebacillen statt, selbst nicht, wenn sie bis zu 48 Stunden in Kontakt blieben. Auch die obengenannten Kontrollbakterien wuchsen in diesen Filtraten (zusammen 22 Versuche).

Tabelle VII.

10 ccm Filtrat von Kolibouillonkultur (5 Ösen)	Beimpft mit	Bebrütet	Wachstum der Diphtheriebacillen auf Tellurserum
24 Stunden alt	5 Ösen Koli + 5 Ösen Di-Bac.	16 Std.	Di spärl.
24 „ „	5 „ „ + 1 Öse „	24 „	—
2 Tage „	5 „ „ + 5 Ösen „	26 „	—
2 „ „	5 „ „ + 1 Öse „	24 „	—
4 „ „	5 „ „ + 5 Ösen „	26 „	—
4 „ „	5 „ „ + 1 Öse „	26 „	—
8 „ „	5 „ „ + 5 Ösen „	26 „	—
8 „ „	5 „ „ + 1 Öse „	26 „	—
10 „ „	5 „ „ + 5 Ösen „	24 „	Di spärl.
10 „ „	5 „ „ + 1 Öse „	23 „	Di spärl.
12 „ „	5 „ „ + 5 Ösen „	26 „	—
12 „ „	5 „ „ + 1 Öse „	26 „	—
Kontrollen:			
24 Stunden alt	5 K. + 2 Staphylokokken	24 Std.	+
2 Tage „	5 K. + 10 Typhusbacillen	12 „	+
4 „ „	3 K. + 7 Heubacillen	48 „	+
8 „ „	5 K. + 4 Prodigios.	12 „	+
10 „ „	4 K. + 10 Staphylokokken	24 „	+
12 „ „	5 K. + 10 Heubacillen	48 „	+

Wenn es also nicht gelang, in den Filtraten Hemmungsstoffe nachzuweisen, die imstande gewesen wären, die Di-Bacillen zu vernichten, widerspricht diese Tatsache nicht ohne weiteres den Angaben von *Conradi* und *Kurpjuweit*, die in Bouillon iso- und auch heteroantagonistische Hemmungsstoffe des Koli gefunden haben. Sie ist aber auch nicht im Sinne von *Manteufel*, *Rolly* und *Faltin* zu verwerten, die in Bouillon *keine* Hemmungsstoffe fanden; denn in unseren Versuchen handelt es sich *nicht* um eine mehr oder minder starke *Zurückdrängung* des einen Keimes, sondern um *eine völlige Abtötung*.

Nach der Feststellung der Nichtfiltrierbarkeit der vermuteten Hemmungsstoffe wurde versucht, sie im *Zentrifugat* von Bouillonkulturen zu finden, die gleichzeitig oder nacheinander mit Koli- und Di-Bacillen beimpft waren (Tab. VIII). Da es auch durch wiederholtes Zentrifugieren nicht möglich war, das Zentrifugat völlig steril



zu gewinnen, wurde in einer weiteren Serie zu allen Zentrifugaten der Versuche Tabelle VIII, a—l Chloroform zugesetzt und erst nach Abdampfen desselben die Einimpfung der Diphtheriebacillen in das nunmehr sterile Zentrifugat vorgenommen. Die Resultate blieben dieselben wie in vorstehenden Versuchen. *Im Zentrifugat der Bouillonkulturen von Koli- und Di-Bacillen und der Doppelreinkulturen beider wurden also die Diphtheriebacillen nicht abgetötet*, ungeachtet der Menge und der Wachstumsdauer der eingebrachten Mikroben. Auch wenn die gegnerischen Arten vorgewachsen waren (e—h) oder bis zu 26 Stunden in Berührung gewesen (d, e, i, k und l) und aufeinander gewirkt hatten, mißlang der Nachweis im Zentrifugat, trotzdem dasselbe in den Versuchen, die *nicht* mit Chloroform angesetzt wurden, noch einige lebende Kolikeime enthielt.

Tabelle VIII.

	Dauer der Bebrütung	H-Ionenkonzentration der bebrüteten Bouillon	Zentrifugat beimpft mit	Ergebnis: Di-Bacillen nach 12 Std.	28 Std.
a) Bouillon (PH = 7,3) beimpft mit:					
3 Ösen Koli	10 Std.	—	1 Öse Di-Bac.	+	+
	22 „	—	1 „ „	+	+
	24 „	7,3	1 „ „	+	+
5 Ösen Koli	10 „	—	1 „ „	+	+
	24 „	7,2	1 „ „	+	+
	26 „	7,2	1 „ „	+	+
b) Traubenzuckerbouillon (PH = 7,3) beimpft mit:					
2 Ösen Koli	10 Std.	7,3	1 Öse Di-Bac.	+	+
	16 „	—	1 „ „	+	+
	24 „	6,0	1 „ „	+	+
	26 „	5,3	1 „ „	+	+
10 Ösen Koli	20 „	—	1 „ „	+	+
	24 „	5,4	1 „ „	+	+
	26 „	4,9	1 „ „	+	+
c) Traubenzuckerascitesbouillon (PH = 6,5):					
1 Öse Koli	20 Std.	—	1 Öse Di-Bac.	+	+
	24 „	5,9	1 „ „	+	+
7 Ösen Koli	16 „	—	1 „ „	+	+
	20 „	—	1 „ „	+	+
	26 „	5,4	1 „ „	+	+
d) Bouillon (PH = 7,3) beimpft mit:					
3 Ösen Koli und 3 Ösen Di-Bac.	20 Std.	7,1	1 Öse Di-Bac.	+	+
	26 „	7,1	1 „ „	+	+
5 Ösen Koli und 2 Ösen Di-Bac.	20 „	7,1	1 „ „	+	+
	26 „	6,9	1 „ „	+	+
2 Ösen Koli und 6 Ösen Di-Bac.	26 „	—	1 „ „	+	+



Tabelle VIII (Fortsetzung).

	Dauer der Bebrütung	H-Ionen-konzentration der bebrüteten Bouillon	Zentrifugat beimpft mit	Ergebnis: Di-Bacillen nach 12 Std.	28 Std.
e) 24 std. Kolibouillon (3 Ösen Koli) (PH = 7,8) beimpft mit:					
3 Ösen Di-Bac.	16 Std.	—	1 Öse Di-Bac.	+	+
	20 „	—	1 „ „	—	+
	26 „	7,3	1 „ „	—	—
24 std. Kolibouillon (5 Ösen Koli und 1 Öse Di-Bac.)	16 „	—	1 „ „	+	—
	20 „	—	1 „ „	+	+
	26 „	7,5	1 „ „	+	+
24 std. Kolibouillon (2 Ösen Koli und 6 Ösen Di-Bac.)	16 „	—	1 „ „	—	—
	20 „	—	1 „ „	+	+
	26 „	7,4	1 „ „	+	+
f) 24 std. Kolibouillon (7 Ösen) mit Traubenzuckerzusatz (PH = 4,6) beimpft mit:					
3 Ösen Di-Bac.	16 Std.	—	1 Öse Di-Bac.	+	—
	20 „	—	1 „ „	+	+
	26 „	4,6	1 „ „	+	+
5 Ösen Di-Bac.	16 „	—	1 „ „	—	+
	20 „	—	1 „ „	+	+
	26 „	4,6	1 „ „	+	—
g) 24 std. Diphtherietraubenzuckerbouillonkultur (1 Öse) (PH = 5,0) beimpft mit:					
6 Ösen Koli	10 Std.	—	1 Öse Di-Bac.	+	+
	20 „	—	1 „ „	+	+
	26 „	4,9	1 „ „	+	—
12 Ösen Koli	20 „	4,8	1 „ „	+	+
	26 „	4,8	1 „ „	+	+
h) 24 std. Diphtherieascitestraubenzuckerbouillon (1 Öse) (PH = 5,3) beimpft mit:					
6 Ösen Koli	10 Std.	—	1 Öse Di-Bac.	+	—
	20 „	—	1 „ „	+	+
	26 „	5,1	1 „ „	+	+
12 Ösen Koli	20 Std.	5,2	1 „ „	+	—
	26 „	5,0	1 „ „	+	+
i) Bouillon mit Kreidezusatz (PH = 7,6) beimpft mit:					
5 Ösen Koli und 2 Ösen Di-Bac.	10 Std.	7,7	1 Öse Di-Bac.	+	+
	20 „	—	1 „ „	+	+
	26 „	7,9	1 „ „	+	+
k) Traubenzuckerbouillon mit Kreidezusatz (PH = 7,6) beimpft mit:					
5 Ösen Koli und 2 Ösen Di-Bac.	20 Std.	7,1	1 Öse Di-Bac.	+	+
	26 „	6,9	1 „ „	+	+
l) Traubenzuckerascitesbouillon mit Kreidezusatz (PH = 8,4) beimpft mit:					
5 Ösen Koli und 2 Ösen Di-Bac.	20 Std.	7,5	1 Öse Di-Bac.	+	+
	26 „	7,3	1 „ „	+	+

Da sich das heteroantagonistisch wirksame Prinzip weder im Zentrifugat noch im Filtrat überhaupt hatte bestimmen lassen, blieb nur noch übrig, nach einer Adsorptionsfähigkeit desselben in den genannten Medien zu fahnden. Ich stellte die Adsorptionsversuche nur in Doppelkulturen der Bakterien in Bouillon an: 10 ccm Bouillon, Traubenzucker- und Traubenzuckerascitesbouillon wurden mit Koli- oder Diphtheriebakterien (in demselben Verhältnis wie in Tabelle VIII) beimpft und mit 5% Tierkohle versetzt. Serie I wurde nach 26

Tabelle IX.

Medium	Einwirkungsdauer	Wachstum nach 24 Stunden auf Tellurserum
Serie I.		
Bouillon und 5% Tierkohle mit:		
1. 5 Ösen Koli + 5 Ösen Di-Bac.	20 Std.	Di —
	26 „	Di —
2. 5 Ösen Koli + 1 Öse Di-Bac.	1 „	Di —
	2 „	Di —
Traubenzuckerbouillon und 5% Tierkohle mit:		
1. 5 Ösen Koli + 5 Ösen Di-Bac.	1 „	Di —
	2 „	Di —
2. 5 Ösen Koli + 1 Öse Di-Bac.	1 „	Di —
	2 „	Di —
Traubenzuckeraszitesbouillon und 5% Tierkohle mit:		
1. 5 Ösen Koli + 5 Ösen Di-Bac.	1 „	Di —
	2 „	Di —
2. 5 Ösen Koli + 1 Öse Di-Bac.	1 „	Di —
	2 „	Di —
Serie II.		
Bouillon und 5% Tierkohle mit:		
1. 5 Ösen Koli + 5 Ösen Di-Bac.	1 „	Nach der jeweiligen Bebrütungszeit 10 Minuten im Schüttelapparat geschüttelt: Di —
	2 „	
2. 5 Ösen Koli + 1 Öse Di-Bac.	1 „	
	2 „	
Traubenzuckerbouillon und 5% Tierkohle mit:		
1. 5 Ösen Koli + 5 Ösen Di-Bac.	1 „	
	2 „	
2. 5 Ösen Koli + 1 Öse Di-Bac.	1 „	
	2 „	
Traubenzuckeraszitesbouillon und 5% Tierkohle mit:		
1. 5 Ösen Koli + 5 Ösen Di-Bac.	1 „	
	2 „	
2. 5 Ösen Koli + 1 Öse Di-Bac.	1 „	
	2 „	

und 28 Stunden auf Tellurserumplatten ausgestrichen, Serie II vorher 10 Minuten geschüttelt, um die Möglichkeit einer Adsorption zu erhöhen. Die Diphtheriebacillen wuchsen in *keinem* Falle. Eine Adsorption von Hemmungsstoffen war also nicht eingetreten.

Dagegen ließ sich bei *kurzdauernder Erwärmung* von Bouillon und — weniger einwandfrei — von Plattenkulturen eine wesentliche Beeinflussung des Antagonismus feststellen. Durch 5 Minuten langes Erhitzen der Bouillondoppelreinkulturen auf 60° C wurde der hemmende Einfluß völlig aufgehoben, so daß die Abtötung auch nach folgender 30stündiger Bebrütung (Tab. X) nicht mehr eintrat. Dabei blieben aber die Kolibacillen am Leben, wie wir durch einen Ausstrich Schrägagar und Endo feststellten. (Nach 15 Minuten langem Erhitzen waren die Kolikeime abgetötet.)

Tabelle X.

Medium	Alter der Kultur	Erwärmung auf 60° C	Beimpft mit	Bodensatz des Zentrifugats auf Tellurser. ausgestrichen nach	
				26 Std.	30 Std.
Kolibouillon	frisch	5 Min.	1 Öse B. diph.	Di +	Di −
	4 Tage	5 „	1 „ „ „	Di +	Di +
Traubenzuckerbouillon	24 Std.	5 „	1 „ „ „	Di +	Di −
	4 Tage	5 „	1 „ „ „	Di +	Di +
Kontrollen:					
Kolibouillon	24 Std.	nicht erwärmt	1 „ „ „	Di —	Di —
	4 Tage	„ „	1 „ „ „	Di —	Di —
Traubenzuckerbouillon	24 Std.	„ „	1 „ „ „	Di —	Di —
	4 Tage	„ „	1 „ „ „	Di —	Di —

Es muß also angenommen werden, daß das hemmende Prinzip durch die Erhitzung auf 60° C vernichtet wurde und es sich um einen *thermolabilen Hemmungsstoff* handelt, der *in der Bouillon* vorhanden ist. Auch auf Spatelplatten mit Koli- und Diphtheriebacillen, die über dem Wasserbad 5 Minuten auf 60° C gebracht waren, stellte sich in 10 Versuchen 7 mal nach 26 Stunden keine Abtötung ein, 3 mal dagegen wuchsen noch Diphtherieerreger auf Tellurserum, wenn auch sehr spärlich. Es handelt sich wahrscheinlich ebenfalls um thermolabile Hemmungsstoffe, deren Nachweis *im Agar* auf diese Weise aber nicht sicher gelang, vielleicht weil die schnelle und gleichmäßige Erwärmung der Agarschicht technisch auf Schwierigkeiten stößt. Ich versuchte deshalb unter anderen Versuchsbedingungen weitere Aufschlüsse über den Hemmungsstoff zu gewinnen. Agar-, Traubenzucker-, Ascitesagar- und Löfflerserumplatten wurden mit Diphtheriebacillen bespatelt und in der I. Serie (38 Platten) *sofort* nach Art der Auxanogrammethode in der Mitte mit einem Tupfen



Kolibacillen von einem Schrägagarröhrchen beschickt. Sobald ein sichtbares Wachstum beider Mikroben eingetreten war, zeigte sich um den Kolitupfen herum ein runder *keimfreier Hof*, der makroskopisch wie ein ausgestanztes, helles Loch mit scharfem Rand in dem matten Diphtherierasen aussah. Die Breite dieser Zone betrug nach völliger Ausbildung 4 bis 6 mm. Wenn ein *Kolistrich* auf der Platte angelegt war, folgte der keimfreie Hof, ebenfalls dessen Grenze in einem gewissen Abstande. Gelegentlich ließen sich unter dem Mikroskop in dem Hof noch vereinzelte kleine Kolonien entdecken, die bei Überzüchtung meistens nur kümmerlich anwuchsen. Ein Begünstigungswall, wie er bei der oligodynamischen Metallwirkung auf Bakterien angegeben wird, war *nicht* vorhanden. Wohl sind die Kolonien an dem äußeren Rand des Hofes häufig größer und dicker, stehen aber dafür einzelner als auf der übrigen Platte. Es handelt sich hier, wie *Cobet* und *v. d. Reis* für andere Verhältnisse gefunden und näher besprochen haben, wohl um Wachstumsbeeinflussungen durch Nährstoffbegünstigung. Vielfach ist das üppigere Wachstum am Rand der bakterienfreien Zone auch nur ein scheinbares und wird besonders bei durchsichtigen Nährböden durch den plötzlichen Übergang des blanken Hofes in den matten Bakterienrasen vorgetäuscht.

In einer 2. Serie (45 Platten) ließ ich die mit B. diphth. bespatelten Platten 6 bis 12 Stunden *vorwachsen* und brachte erst dann die Colitupfen oder -striche auf. Nach 24 bis 36 Stunden bildete sich ein keimfreier Hof in dem Diphtheriebelag, der *kleiner* war als auf den *gleichzeitig* beimpften Platten. Ein Begünstigungswall konnte nach mehreren Tagen nicht beobachtet werden. Auch hier fanden sich in der Abtötungszone einige verkümmerte Kolonien, die nur in *wenigen* Fällen auf Serum wuchsen, gewöhnlich aber abgetötet waren und im Präparat Involutionsformen von B. diphth. zeigten. Hier waren also *schon gewachsene* Kolonien nachträglich abgetötet worden. Wenn die Platten mehrere Tage weiter bebrütet wurden, wuchsen die Bakterien vom äußeren Rande der Hemmungszone dichter an den Kolitupfen heran. Auf Kontrollplatten ließen Typhusbacillen, Prodigiosus, Staphylokokken die Diphtheriebacillen ungestört wachsen, während B. subtilis und mesentericus (*Pringsheim*) häufig ähnlich wirkten wie B. coli. Bei den umgekehrten Kontrollen übte Koli keinen Einfluß auf die genannten Keime aus. Auch in *Diphtherieschüttelplatten* (45 Platten) (Agar, Traubenzucker-, Aszites- und Zitronensafttraubenzuckeragar), auf denen gleich nach dem Erstarren Kolistriche angebracht waren, trat die Abtötung deutlich hervor. Besonders die durchsichtigen Schüttelplatten aus Zitronensafttraubenzuckeragar ließen bei makroskopischer Durchsicht erkennen, wie

2*



die im Nährboden punktförmig verteilten Kolonien in der Nähe des Kolistriches seltener wurden und dann in einiger Entfernung ganz, in einigen Platten fast ganz aufhörten. Diese helle Zone hob sich von dem getrübten Nährboden deutlich ab und ging durch die ganze Tiefe der Platte hindurch. Ein Begünstigungswall trat in keinem Falle auf. Unter dem Mikroskop waren in dem Hemmungsbezirk — ähnlich wie auf den Spatelplatten — vereinzelte winzige Kolonien sichtbar, vor allem wenn der Kolistrich erst 12 Stunden *nach* dem Gießen der Schüttelkultur angelegt war. Der Hof war unter diesen Bedingungen auch schmäler.

Das Auftreten des keimfreien Feldes kann nur durch die Diffusion von Produkten des B. coli in den Agar erklärt werden, die für B. diphth. giftig, für Bact. typh., Bac. subtilis, mesentericus, prodigiosus und Staphylokokken dagegen unschädlich sind, wie auf Kontrollplatten festgestellt wurde. *Es war somit gelungen, im Agar die Wirkung von Hemmungsstoffen sichtbar zu machen.* Eine gleichzeitig begünstigende Wirkung — etwa bei einer bestimmten Konzentration dieser Stoffe — wurde aber nicht beobachtet.

Die hemmenden Produkte des B. coli üben aber nicht allein ihre Wirkung auf die Diphtheriebacillen, sondern auch auf Kolibacillen selbst aus, wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht. Die Hemmungsstoffe sind also *zugleich hetero- und isoantagonistisch*.

Kolitupfen erzeugten auf Kolispatelplatten dieselben keimfreien Zonen, wie wir es bei Diphtherieplatten beobachteten, selbst wenn alle Individuen von ein und derselben Kultur stammen. Ferner ging ein Oberflächenausstrich von B. coli auf Kolischüttelplatten nicht an, während z. B. Staphylokokken, Heubacillen und Prodigiosus auf solchen Platten wuchsen. Die Hemmungsstoffe sind aber an das Vorhandensein lebender Kolibacillen gebunden. Waren nämlich die Bakterien durch Hitze oder Formaldehyd abgetötet, dann traten weder auf Koli- und Diphtheriespatelplatten noch in Schüttelplatten keimfreie Zonen auf (wie auch in erhitzter Bouillon der Antagonismus nicht zustande kommt):

Auf Diphtherie- und Kolispatelplatten wurde der Rasen durch Tupfen und Striche von abgetöteten Kolibacillen nicht unterbrochen.

Auf Schüttelplatten mit toten Kolibacillen wuchsen Bac. diphth. und coli, die gleich nach dem Erstarren aufgebracht wurden (im Gegensatz zu *Eisler*), fast so üppig wie auf Kontrollplatten ohne tote Keime.

Hierdurch ist gleichzeitig der Nachweis erbracht, daß kein Nährstoffmangel (*Manteufel*) vorliegen kann. Es wäre sonst schwer zu erklären, daß Typhus-, Heubacillen, Prodigiosus und Staphylokokken, die nicht weniger große Ansprüche an den Nährboden stellen



wie B. coli, als Oberflächenausstrich auf lebenden Koli- und Kolidiphtherieschüttelplatten wachsen, Diphtherie- und Kolibacillen dagegen nicht. Viel zwangloser ergibt sich die Annahme von Hemmungsstoffen — die sich gegen die Kolibacillen selbst, und vor allem gegen die Diphtheriebacillen wenden — und zwar von *thermolabilen*. Werden nämlich 24 Stunden gewachsene Kolischüttelplatten kurz auf 60° C erhitzt, ohne daß dabei eine Abtötung der Keime erfolgt, dann geht nunmehr sowohl der Oberflächenaustrich von Diphtherie- als auch von Kolibacillen an, wenngleich in manchen Versuchen sichtlich schwächer als auf völlig abgetöteten Schüttelkulturen.

Das Verhältnis des Hemmungsstoffes zur Temperatur wurde weiterhin so untersucht, daß die fertigen Spatel- und Schüttelplatten 5 Minuten über einem Wasserbad von 60° C erwärmt wurden. Die beiden Deckel der Petrischale waren durch einen passenden Filzring getrennt, durch den ein Thermometer in die Agarschicht führte. Wenn das Thermometer 60° anzeigte, wurden die Platten 5

Tabelle XIa.

Traubenzuckeragar-schüttelplatten mit:	Drigalskischale sofort bespatelt mit:				Resultate:			
	1. Viertel	2. V.	3. V.	4. V.	1. V.	2. V.	3. V.	4. V.
	Je 1 Öse:							
20 Ösen B. coli	B. diphth.	B. coli	Prodig.	B. typh.	Di –	Koli –	Prod. +	Ty. +
	Je 5 Ösen:							
5 Ösen B. coli	B. diphth.	B. coli	Prodig.	Staph.	Di –	Koli –	Prod. +	St. +
	Je 7 Ösen:							
1 Öse B. coli	B. diphth.	B. coli	Prodig.	Staph.	Di –	Koli –	Sub. +	St. +
Schüttelplatten 12 u. 24 Stunden vorgewachsen	dieselben Resultate.							

Tabelle XIb.

Schüttelplatten mit:	Drigalskischale sofort bespatelt mit je 1 Öse				Resultate:			
	1. Viertel	2. V.	3. V.	4. V.	1. V.	2. V.	3. V.	4. V.
5 Ösen Koli + 1 Öse B. diphth.	B. diphth.	B. coli	Prod.	B. typh.	Di –	Koli –	Prod. – (schwach)	Ty. +
1 Öse Koli + 5 Ösen B. diphth.	B. diphth.	B. coli	Subt.	Staph.	Di –	Koli –	Subt. +	Staph. +
3 Ösen Koli + 3 Ösen B. diphth.	B. diphth.	B. coli	B. typh.	Prod.	Di –	Koli –	Ty. + (schwach)	Prod +
Schüttelplatten 12 u. 24 Stunden vorgewachsen	dieselben Resultate.							



Tabelle XIIa.

Traubenzuckeragarschüttelplatten sofort durch Erhitzen (2 h auf 60° abgetötet) mit:	Drigalskischalen sofort bespatelt mit je 1 Öse				Resultate:			
	1. Viertel	2. V.	3. V.	4. V.	1. V.	2. V.	3. V.	4. V.
20 Ösen B. coli	Di	Koli	Prod.	Typh.	Di +	Koli +	Prod. +	Typh. +
5 Ösen B. coli	Di	Koli	Subt.	Staph.	Di +	Koli +	Subt. +	Staph. +
1 Öse B. coli	Di	Koli	Prod.	Staph.	Di +	Koli +	Subt. +	Typh. +
5 Ösen Koli + 1 Öse B. diphth.	Di	Koli	Prod.	Typh.	Di +	Koli +	Prod. +	Typh. +
1 Öse Koli + 5 Ösen B. diphth.	Di	Koli	Subt.	Staph.	Di +	Koli +	Prod. +	Staph. +
3 Ösen Koli + 3 Ösen B. diphth.	Di	Koli	Subt.	Typh.	Di +	Koli +	Subt. +	Typh. +
Hochschichtschüttelröhrchen 12 und 24 Stunden vorgewachsen, dann abgetötet durch Erhitzen (2 h auf 60° C), Schüttelplatten abgetötet durch Formaldehyd	dieselben Resultate.							

Tabelle XIIb.

Traubenzuckeragarschüttelplatten (5 Minuten auf 60° erhitzt) mit:	Drigalskischalen sofort bespatelt mit mit je 1 Öse:			Resultate:		
	1. Drittel	2. Dr.	3. Dr.	1. Dr.	2. Dr.	3. Dr.
20 Ösen B. coli	B. diphth.	B. coli	Prod.	Di +	Koli +	Prod. +
5 Ösen B. coli	B. diphth.	B. coli	Staph.	Di +	Koli +	Staph. +
1 Öse B. coli	B. diphth.	B. coli	Subt.	Di +	Koli +	Subt. +
5 Ösen B. coli + 1 Öse B. diphth.	B. diphth.	B. coli	Prod.	Di +	Koli +	Prod. +
1 Öse B. coli + 5 Ösen B. diphth.	B. diphth.	B. coli	Staph.	Di +	Koli +	Staph. +
3 Ösen B. coli + 3 Ösen B. dipth.	B. diphth.	B. coli	Subt.	Di +	Koli +	Subt. +
Bei 24 Stunden alten Traubenzuckeragarschüttelplatten (5 Minuten auf 60° erhitzt)	dieselben Resultate.					

Minuten bei der Temperatur belassen und bei 37° weiterbebrütet. Von 25 Versuchen zeigten 20 keinen keimfreien Hof. Ebenso wie in den Plattenversuchen zu Tabelle X konnte auch bei dieser Anordnung ein thermolabiler Hemmungsstoff im Agar nicht absolut einwandfrei, wenn auch mit größerer Wahrscheinlichkeit, nachgewiesen werden.

Versuchsreihe 6.

Es handelte sich nunmehr darum, die Hemmungsstoffe näher zu untersuchen und festzustellen, ob sie identisch sind mit den bekannten Stoffwechselprodukten des B. coli oder ob Fermente oder besondere Gifte in Betracht kommen, welche die bakterizide Wirkung auf die Diphtheriekeime ausüben.

Die *Diffusionsfähigkeit* der Hemmungsstoffe in Gallerten, die sich schon durch das Auftreten des keimfreien Hofes zu erkennen gibt, konnte weiterhin durch folgende Versuche sichtbar gemacht werden:

Eine Agarplatte, auf der ein breiter Kolistrich angelegt war, wurde mit einer dünnen Scheibe (in einer 2. Petrischale fertiggestellt) aus Ascites- oder Zitronensafttraubenzuckeragar bedeckt. Beim Bespateln der Oberfläche mit B. diphth. zeigte sich nach 24—36 Stunden in dem Diphtherierasen eine freie Stelle, die bei 7 von 10 Platten eine ziemlich genaue Projektion des Streifens (auf der unteren Schicht) darstellte, bei den übrigen 3 weniger regelmäßig gestaltet war. (Platten, auf denen die Kolibacillen nach den Seiten weitergewuchert oder durchgewachsen waren, konnten nicht benutzt werden). Durch eine dickere Schicht (ca. 10—13 mm) war nur bei 3 von 10 Platten eine Diffusion nachzuweisen, so daß anzunehmen ist, daß es sich um verhältnismäßig geringe Mengen handelt oder um Stoffe von schwacher Wirksamkeit. Dafür spricht auch die Vergrößerung des keimfreien Hofes um 1—2 mm im Durchmesser, die erzielt wurde, wenn wir die Kolitupfen auf papierdünnen Diphtheriespatel- und -schüttelplatten anlegten (20 Platten).

Die Dialysierbarkeit des hemmenden Agens prüften wir so, daß in einer Petrischale eine passend zugeschnittene Scheidewand *(Lode)* aus Dialysiermembran mit Hühnereiweiß am Boden und am Rand angeklebt wurde: Beim Sterilisieren koaguliert das Eiweiß und beide Hälften sind durch eine für Wasser undurchdringliche Wand getrennt. Die Schale konnte nun mit Agar gefüllt, zu beiden Seiten mit B. diphth. bespatelt oder mit Diphtherieschüttelagar beschickt und auf der *einen* Seite mit Kolistrichen *bis an die Wand* versehen werden. Die entstehenden Hemmungszonen griffen bei 15 Versuchen niemals auf die andere Seite über. *Eine Dialysierbarkeit der hemmenden Bakterienprodukte war also nicht festzustellen.*



Der Nachweis der *Nichtfiltrierbarkeit* durch Tonkerzen war schon durch den Umstand erbracht, daß im Filtrat der Kolibouillonkulturen *keine* Abtötung der Diphtheriebacillen stattfindet (Tab. VI). Es konnte nun noch der Versuch unternommen werden, die bei den Lebensprozessen der Kolibacillen entstehenden Stoffwechselprodukte auf ihre Wirksamkeit und etwaige Identität mit den Hemmungsstoffen zu untersuchen. Produkte wie Phenol und Ammoniak entstehen in solch geringen Mengen, daß sie vernachlässigt werden können. Tryptophan tritt bei indolbildenden Kolibacillen — und nur mit solchen wurde gearbeitet — nicht auf, dagegen wohl Kreatinin. Letzteres entsteht aber nicht, wenn die Indolbildung verhindert wird (s. Tab. XIII c). Schwefelwasserstoff bildet sich erst in Kulturen, die mehrere Tage alt sind. Wichtiger dagegen ist die Prüfung der hauptsächlichen Lebensprozesse selbst:

Säurebildung aus Trauben- und Milchzucker,
Gasbildung aus Traubenzucker,
Indolbildung
Reduktionswirkung auf Farbstoffe,
Lebensfähigkeit (Untersuchung erübrigte sich, nachdem bereits festgestellt ist, daß die Bakteriophagie an die lebenden Kolibacillen gebunden ist),
Fermentwirkung.

Da die verschiedenen Stoffwechselvorgänge relativ unabhängig voneinander verlaufen, konnte versucht werden, durch gewisse Gifte die einzelnen Prozesse nacheinander zu unterdrücken, ohne die Lebensfähigkeiten des B. coli zu unterbinden. So *hemmt Kristallviolett* in einer Konzentration von 0,01—0,001 % die *Reduktion* in Neutralrottraubenzuckerbouillon, während Gas- und Säurebildung nicht leiden und das Wachstum erst bei 0,12 % gehemmt wird *(Verzar).* Die Säure- und Gasbildung kann durch Zusatz von 20—26 % gesättigter wäßriger Chloroformlösung zu Kolikulturen in Traubenzuckerbouillon verhindert werden, ohne die Lebensfähigkeit zu vernichten. Die Indolbildung wird dabei nur unbedeutend beeinflußt. Besonders wirksam ist *Cyankali*, das die *Reduktionswirkung* bei einer Konzentration von 0,001 % und die *Gasbildung* bei 0,005 % in Neutralrottraubenzuckerbouillon und die *Indolbildung* bei 0,002 % in gewöhnlicher Bouillon aufhebt.

Die Wachstumsfähigkeit, die sowohl von der Reduktion, als auch von der Gas- und Indolbildung unabhängig ist, leidet erst bei einer Konzentration von 0,1 % Cyankali. Den verschiedenen Kolikulturen, die durch Zusatz von Kristallviolett, Cyankali oder Chloroform einzelner biologischer Fähigkeiten beraubt waren, wurden jetzt



Diphtheriebacillen zugesetzt. Aus den folgenden Tabellen ist ersichtlich, daß sie trotz allem imstande waren, ihre Wirkung auf die Diphtheriebacillen so auszuüben, als ob sie nicht geschädigt seien. Denn die Abtötungsdauer ist dieselbe geblieben wie bei den nichtgeschädigten Kolibacillen.

Tabelle XIIIa.
Hemmung der Reduktion durch Kristallviolett.

Medium	Beimpft mit	Wachstum von B. coli	Wachstum von B. diphth. auf Tellurserum nach Stunden			
			16	20	24	26
Neutralrot-traubenzucker-bouillon + 0,012 % Kristall-violett	3 Ösen B. coli + 3 „ B. diphth.	+	+	schw. posit.	2 Kolonien	—
	5 Ösen B. coli + 1 Öse B. diphth.	+			—	—
	1 Öse B coli + 5 Ösen B diphth.	+	+		3 Kolonien	—

Tabelle XIIIb.
Hemmung der Säure- und Gasbildung durch Chloroform.

Medium	Beimpft mit	Wachstum von B. coli	16	20	24	26
Traubenzuckerbouillon + 23 % gesättigte wässerige Chloroformlösung.	3 Ösen B. coli + 3 „ B. diphth.	+	+	±	—	—
	5 Ösen B. coli + 1 Öse B. diphth.	+	+	±	±	—
	1 „ B. coli + 5 Ösen B. diphth.	+	+	±	2 Kolonien	—

Tabelle XIIIc.
Hemmung der Indolbildung durch Cyankali.

Medium	Beimpft mit	Wachstum von B. coli	16	20	24	26
Bouillon + 0,002 % Cyankali	3 Ösen B. coli + 3 „ B. diphth.	+	+	schw. posit.	±	—
	5 Ösen B. coli + 1 Öse B. diphth.	+	±		—	—
	1 „ B. coli + 5 Ösen B. diphth.	+	+		±	—

Tabelle XIIId.
Hemmung der Gasbildung durch Cyankali.

Medium	Beimpft mit	Wachstum von B. coli	16	20	24	26
Neutralrot-traubenzucker-bouillon + 0,005 % Cyankali	3 Ösen B. coli + 3 „ B. diphth.	+	+	vereinzelte Kolonien	±	—
	5 Ösen B. coli + 1 Öse B. diphth.	+	+		—	—
	1 „ B. coli + 5 Ösen B. diphth.	+	+		±	—

Außer den eben besprochenen chemischen Leistungen des Bakterienstoffwechsels, die sich auf die eigentümlichen Stoffwechselprodukte beschränken, scheiden manche Bakterien noch *Fermente*



(Ekto- und Endozyme) und *Gifte* aus. Von Fermenten des Koli ist bislang nur ein Labenzym sicher bekannt. Zur Darstellung wurden Kolitupfen auf Milch- und Caseinagar (100 ccm 3 % Agar mit 1 % Pepton, ½ % NaCl und 4 % Milchzucker, versetzt mit 50 g Casein und 15 g Ätzkali, in 1 l Wasser gelöst, mit HCl neutralisiert bis zur schwachen Ausscheidung von Casein) angelegt. *(Eijkman, Mac Donnell).* Um die Kolonien herum entwickelte sich ein deutlicher dunkler Hof, in dem das Casein durch das Labenzym gefällt ist. Dieser Hof ist um 1—2 mm größer als die keimfreie Zone, welche um einen Kolitupfen entsteht, der sich auf einer Diphtheriespatelplatte (mit Milch- oder Caseinagar) nach 24 Stunden bildet. In den nächsten 24—36 Stunden schreitet der trübe Ring im Nährboden weiter nach außen, während der keimfreie Hof sich etwas verkleinert, so daß der Wirksamkeitsbereich des Enzyms nur zum Teil keimfrei ist und sich nicht mit der Hemmungszone deckt. Beziehung zwischen Hemmungsstoff und Enzym, die auf eine Identität hätte schließen lassen können, besteht demnach nicht. Die Suche nach weiteren extracellulären Produkten mit fermentierender Wirkung verlief ergebnislos. Es blieb noch die Möglichkeit, intracelluläre Enzyme aufzufinden. (Die Unterscheidung von Ekto- und Endoenzymen hat zwar kaum noch wissenschaftlichen Wert, ist aber von praktischer Bedeutung, da sie auf ihrer verschiedenen Darstellungsmethode beruht.) Die Trennung der Enzyme von den Bakterienleibern wird in erster Linie durch Auspressen mit der hydraulischen Presse besorgt, ein Verfahren, das aber für manche Bakterien zu eingreifend ist und sich durch das *Acetonverfahren (Albert)* umgehen läßt, welches für Bakterien besonders modifiziert wurde *(Hahn und Cathcart, Maassen).* Der 48 Stunden auf großen Schalen gewachsene Kolirasen wurde nach der Behandlung mit Aceton im Vakuum schnell getrocknet, mit sterilem Wasser angefeuchtet und im sterilen Achatmörser mit Quarzsand 10 Minuten kräftig zerrieben. In den zerriebenen Bakterienmassen konnten durch Aussaat auf Agar keine lebenden Keime mehr nachgewiesen werden, auch war in Neutralrottraubenzuckerbouillon keine reduzierende Wirkung zu verzeichnen. Aufschwemmungen dieser Bakterienreste von 1 : 2 Teilen Bouillon und physiologischer NaCl-Lösung wurden in wechselnden Mengen zu Bouillonröhrchen gegeben und mit Diphtheriebacillen beimpft. Bei keinem Mengenverhältnis töteten die zerriebenen Bakterien die Diphtheriekeime ab (s. Tabelle XIV).

Tupfen von den zerriebenen Kolibacillen brachten auf Diphtheriespatelplatten auch keinen keimfreien Hof hervor; ebensowenig hemmte Zusatz zu Agarschüttelplatten das Wachstum ausgespatelter Diphtheriebacillen. Eine enzymatische Wirkung konnte ebenfalls nicht



Tabelle XIV.

Nährmedium	Zugesetzt	Beimpft mit Diphtheriebacillen	Ausstrich auf Löfflerserum
	zerriebene Bakterien	1 Öse	Di +
	zerriebene Bakterien	30 Ösen	Di +
	zerriebene Bakterien	1 Öse einer Aufschwemmung von 2 Ösen in 2 ccm NaCl-Lösung	Di +
Bouillon	Aufschwemmung von zerriebenen Bakterien in phys. NaCl-Lösung ää	2 Ösen	Di +
	Aufschw. 1 : 2	1 Öse	Di +
Bouillon	Aufschw. 1 : 2	1 Öse einer Aufschwemmung von 1 Öse in 2 ccm NaCl-Lösung	Di +

gefunden werden, wenn die Kolibacillen durch Hitze oder Chloroformzusatz abgetötet und dann zerrieben waren.

Bei den gewöhnlichen Stoffwechselvorgängen entstehen häufig als Haupt- oder Nebenprodukte außer den *Stoffwechselgiften*, deren chemische Natur bekannt ist — Säuren, Ammoniak, organische Basen, aromatische Produkte — spezifische Gifte, die *Eigengifte*. Die *Gifte* des Kolibacillus sind bisher nur wenig studiert worden. Wir kennen das sogenannte *Celli*sche Gift und die Gifte von *Carega*, *Vanghan* und *Wheeler*, beides Leibesgifte. Sekretgifte sind noch nicht gefunden worden. Die Ergebnisse sind aber sehr vorsichtig aufzunehmen, weil sich bei gleicher Behandlungsmethode auch aus Eiweiß ein alkohollösliches Gift mit denselben Eigenschaften wie das Koligift herstellen läßt. Nach dem Vorgehen von *Celli* wurde versucht, das Gift durch Fällung mit 2 Teilen Alkohol aus dem Filtrat einer 3 tägigen Kolibouillonkultur zu gewinnen. Bei Zusatz von Diphtheriebacillen fand sich zwar ein etwas weniger günstiges Wachstum als in Kontrollbouillon, das aber schon durch das weniger vorteilhafte Medium erklärt werden kann. Selbst nach 72 stündiger Bebrütung konnte *keine* abtötende Wirkung beobachtet werden.

Wie aus den Tabellen XV und XVI ersichtlich ist, wirken auch tote Kolibacillen, die 2 Stunden bei 60° ausgezogen wurden, nicht giftig und sondern ebenfalls keine Gifte ab, die imstande sind, die Diphtheriebacillen abzutöten.



Tabelle XV.

Medium	Versetzt mit	Wachstum auf Löfflerserum nach 24 Stunden
Diphtheriebouillonkultur	abgetöteter Kolibouillonkultur (2^h bei 60° C)	Di —
Filtrat von 3 tägiger Kolibouillonkultur mit 2 Ösen Di		Di —
Filtrat von 3 tägiger Bouillonkultur mit 5 Ösen Koli + 1 Öse Di		Di —
Filtrat von 10 tägiger Kolibouillonkultur + Di 1 Std. bei 37°		Di —

Tabelle XVI.

Medium	Beimpft mit	Wachstum auf Löfflerserum nach 24 Stunden
Zentrifugat von 24 std. Kolibouillon (2^h bei 60° abgetötet)	1 Öse Diphtheriebacillen	Di —
Zentrifugat von 3 Tage alter Kolibouillon (2^h bei 60°)		Di —
Zentrifugat von Bouillon beimpft mit 5 Ösen Koli + 1 Öse Di, nach 26 Std. abgetötet.		Di —

Der Nachweis von thermolabilen Hemmungsstoffen in Bouillon und — in der Mehrzahl der Fälle — im Agar spricht an sich schon gegen Mitbeteiligung von *Überwucherungsvorgängen* bei dem Abtöten der Diphtheriekeime. Ganz besonders beweisend dürfte das Auftreten des keimfreien Hofes auf Spatelplatten und einer relativ keimfreien Zone in Kolischüttelplatten sein, die beide nicht durch Verdrängung der Diphtheriebacillen durch Keime mit größerer Wachstumsintensität entstehen können, wie es *Langer* für die Verdrängung von Typhusbacillen durch Koli annimmt. Denn der Kolitupfen wuchert nicht weiter, sondern bleibt scharf umgrenzt und übt auf die unterliegende Art, selbst auf vorgewachsene Kolonien, gleichsam nur eine Fernwirkung aus. In demselben Sinne sind auch die folgenden Versuchsergebnisse zu verwerten: Auf einer Platte, die mit einem stark antagonistischen Kolistamm von *Nißle* bespatelt war, wurde ein Strich mit schwach antagonistischem Koli *(Nißle)* angelegt. Auch hier trat der Abtötungskreis ebenso deutlich zutage, wie bei umgekehrter Versuchsanordnung. Auf ein und derselben Traubenzuckerplatte brachte ich schließlich 2 Kolitupfen *in die Tiefe* von 2 mit dem Korkbohrer ausgestanzten Löchern und einen 3. auf die Oberfläche, nachdem die ganze Platte mit B. diphth. bespatelt war. Der erste Tupfen berührte die Ränder des Loches nicht, der

zweite dagegen bedeckte die ganze Sohle. In allen drei Fällen trat eine Abtötungszone um die Kolibacillen herum auf, trotzdem die beiden Tupfen in der Tiefe mit den Diphtheriebacillen überhaupt nicht in Berührung gewesen waren, der keimfreie Hof hier also nur durch die Diffusion eines Stoffes oder aber durch ein Ansichreißen von Nährstoffen durch die Kolibacillen entstehen konnte. Um die letzte Möglichkeit zu untersuchen, wurde eine Platte mit Hemmungszone 2 Tage aufbewahrt und dann der keimfreie Hof mit B. diphth. beimpft. Nunmehr wuchsen die Keime an. Dasselbe Ergebnis stellte sich ein, wenn die bewachsenen Platten wiederholt sorgfältig mit physiologischer NaCl-Lösung abgespült und von neuem mit Diphtheriebacillen bespatelt wurden.

Die Erschöpfungshypothese, die eine Entwertung des Nährbodens annimmt, ist nach unseren Versuchen ebenso abzulehnen wie die Bedeutung von Überwucherungsvorgängen infolge größerer Wachstumsintensität der Kolibacillen und von Reaktionsveränderungen des Nährsubstrates. Es ist dagegen gelungen, in Bouillon den Nachweis *thermolabiler Hemmungsstoffe* zu erbringen. *Auch im Agar* wurde die Wirkung von Hemmungsstoffen *sichtbar* gemacht; ihr Verhalten gegenüber Erhitzen konnte aber nicht einwandfrei bestimmt werden. Die Hemmungsstoffe sind in Gallerten diffusibel, aber nicht dialysierbar und durch Tonkerzen nicht filtrierbar. [Inwieweit Diffusionsvermögen und Nichtfiltrierbarkeit physikalisch miteinander in Einklang zu bringen sind, soll dahingestellt bleiben. Ein Beispiel hierfür ist das Casein, das in geringem Grade in Gelatine- und Agargallerte hinein zu diffundieren vermag (*Eijkman*), aber Tonkerzen ebenfalls nicht passiert. In unserm Falle ist es noch denkbar, daß zwar der größte Teil der gelösten Stoffe zurückgehalten wird und nur ein geringerer das Filter durchwandert, jedoch nicht mehr genügend wirksam ist, um eingeimpfte Diphtheriebacillen zu schädigen. Der Beweis hierfür konnte durch entsprechende Versuche nicht erbracht werden.] Da die Abtötungsdauer unabhängig ist von den Mengenverhältnissen der beiden Keimarten und fast genau dieselbe bleibt, wenn B. coli durch Zusatz von Kristallviolett, Chloroform und Cyankali seiner hervorstechendsten chemischen Leistungen beraubt ist, darf wohl angenommen werden, daß die Produktion des Stoffes von diesen Lebensprozessen unabhängig ist und es sich um ein gegen arteigene und ganz besonders gegen Diphtheriekeime giftiges Agens handelt. Eine enzymartig wirkende Substanz ist abzulehnen, da die in Frage stehende Wirkung bei Zusatz sicher pilztötender — aber Fermente nicht vernichtender — Mittel (Chloroform) verschwindet und dem pulverförmigen Fermentpräparat *nicht* zukommt. Es handelt sich mit größerer Wahrscheinlichkeit um ein *thermolabiles, flüchtiges Gift, das nicht dialysierbar und durch Tonkerzen nicht filtrierbar ist.*

2. Teil.

Es lag nun der Gedanke nahe, diesen Antagonismus bei der Bekämpfung der Diphtheriebacillen praktisch zu verwerten. Vorbedingung hierzu war, daß es erstens gelingt, den Kolibacillus auf den in Frage kommenden Körpergeweben *zur Ansiedlung* zu bringen und daß zweitens der *Antagonismus* auch *im menschlichen und tierischen Körper zur Geltung kommt.* Im Tierexperiment stellte ich zuerst fest, daß Koli sowohl auf der Conjunctiva bulbi von Katzen und Meerschweinchen, als auf der skarifizierten Haut letzterer für mehrere Tage anzusiedeln war, also an Stellen, auf denen auch der Diphtheriekeim gedeiht. —

Katze I brachte ich virulente Diphtheriebacillen in den Conjunctivalsack des linken Auges, das rechte wurde mit 3 Ösen einer Aufschwemmung von 5 Ösen Koli und 1 Öse B. diphth. infiziert. Nach 2 Tagen wurden aus dem stark sezernierenden und verklebten linken Conjunctivalsacke Diphtheriebacillen gezüchtet. Die Lider des rechten Auges waren nicht verklebt, es bestand nur geringe Sekretion. Auf Löfflerserum wuchsen *keine* Diphtherie-, dagegen auf Endo Kolibacillen.

Bei Meerschweinchen VI und VII verlief der Versuch in derselben Weise, dagegen schlug es fehl, Diphtherie künstlich auf der skarifizierten Zunge und auf den Tonsillen anzulegen.

Meerschweinchen VIII, IX und X wurden auf dem Rücken rasiert. Am folgenden Tag legte ich 3 skarifizierte Stellen an, infizierte die erste mit Diphtheriebacillen, die zweite mit Kolibacillen und die dritte mit Koli- + Diphtheriebacillen von frischen 24stündigen Agar- bzw. Serumröhrchen, und zwar bei Meerschweinchen VIII Koli und B. diphth. āā, bei IX Koli > Di, bei X Koli 24 Stunden später als Di. Nach 24 Stunden war jedesmal die erste Stelle stark gerötet und infiltriert, die 2. und auch die 3. blieben reaktionslos, so daß anzunehmen ist, daß die antagonistische Kraft des Koli sich auch im Tierkörper entfalten kann. Kulturell wuchsen von den ersten beiden Wunden Diphtherie- und Kolikeime, von der 3. aber *nur* Kolibacillen. Bei Tier IX war auch die 3. Stelle etwas gerötet und fühlte sich hart an, blieb jedoch in Stärke der Reaktion hinter 1 und 2 deutlich zurück. Bei der Züchtung wuchsen nach 3 Tagen Diphtheriekolonien, nach 4 Tagen keine mehr, nachdem noch 1 Öse Koli aufgebracht worden war. An demselben Tage wuchsen aber von der 1. Stelle noch Diphtheriekeime. Bei subcutaner Impfung gelangen diese Versuche nicht, weil die Tiere ad exitum kamen. Dagegen konnten Meerschweinchen II, III, V am Leben erhalten bleiben, wenn ihnen Diphtherie- und Kolibacillen (Koli > Di) subcutan injiziert wurden, während Tier I und IV binnen 48 Stunden nach Injektion von

B. diphth. starben. Bei der Sektion fanden sich die typischen Veränderungen: Ödem an der Injektionsstelle, Pleuraexsudat, Vergrößerung und Rötung der Nebennieren. Tier II, III, V zeigten zwar auffallende Unruhe, geringe Temperatursteigerungen, an der Injektionsstelle Rötung und geringe Infiltration, Schwellung der regionären Drüsen, erholten sich aber binnen wenigen Tagen vollkommen.

Die Ansiedlungsfähigkeit der Kolibacillen und ihre antagonistische Kraft hatten sich somit auch bei den untersuchten Tieren bewährt. Beim Menschen mußten die Versuche derart angestellt werden, daß zuerst untersucht wurde, ob Koli in der Mundhöhle seßhaft zu machen ist. Einer Beurteilung seiner antagonistischen Kraft stellten sich jedoch Schwierigkeiten entgegen, weil sich ein experimentelles Arbeiten mit dem pathogenen Diphtheriebacillus verbietet. Hier konnte nur eine längere Beobachtungsreihe an Diphtheriekranken Aufschluß geben.

Weil die keimtötende Kraft nur von den lebenden Kolibacillen ausgeht, ist es Grundbedingung für eine therapeutische Verwendbarkeit. daß die Ansiedlung von gewisser Dauer ist, damit die antagonistischen Hemmungsstoffe genügend lange auf die Diphtheriekeime wirken können. Ferner muß verlangt werden, daß die Kolibacillen in der Mundhöhle keine schädlichen Einflüsse entfalten. Normalerweise sind Mund- und Rachenhöhle frei von Kolikeimen und ihnen nahe verwandten gramnegativen Stäbchen. Die gesunde Schleimhaut der Mundhöhle und des Nasenrachenraumes weist ebenso wie der Intestinaltraktus und die Vagina eine Bakterienvegetation auf, die ihrem Standort angepaßt ist und deren Formenkreis nahezu konstant ist (*Miller*, *Monti*, *Bloomfield*). Durch die Verbindung mit der Außenwelt und besonders durch die zugeführten Speisen werden zwar dauernd die verschiedenartigsten Keime eingeschleppt; sie vermögen aber nicht auf ihr bodenständig zu werden und zu wuchern. Pathogene Keime wie Spirillen, Diphtherie-, Tuberkalbacillen und Aktinomykosepilze können nur unter besonderen Bedingungen, die sich unserer Kenntnis noch entziehen, zur Ansiedlung gelangen und infektiös werden. Wie an anderer Stelle (*van der Reis*) ausgeführt ist, kann die Konstanz der Bakterienflora in der Mundhöhle nach Untersuchungen mit Typhus-, Ruhr-, Koli-, Heubacillen, Staphylokokken, Streptokokken und Prodigiosus nicht auf die bakterizide Wirkung des Speichels zurückgeführt werden. Auch in dem steten Erneuern des Speichels kann nicht der Grund zum Persistieren bestimmter Keimarten gesehen werden, weil nicht anzunehmen ist, daß sich eine solche mechanische Spülwirkung *nur* gegen die mundfremden Bakterien wendet, die „mundeigenen“ aber ausnimmt.



Vielmehr dürfte die spezifische Reaktion der Schleimhäute einer von vielen Faktoren sein, die eine Selbstreinigung von nicht angepaßten Mikroorganismen bewirken. Es kann also nur gelingen, solche Keime künstlich zur Ansiedlung zu bringen, die in ihren Lebensgewohnheiten den Schleimhäuten möglichst angepaßt sind. Bislang sind alie derartigen Versuche fehlgeschlagen. Wohl gelang es, Prodigiosus 12 Stunden bis zu 2 Tagen (*Hallwachs*, *Friedberger*, *Weichardt und Pape*) in der Mundhöhle zu halten und Staphylococcus pyogenes aureus, B. bulgaricus und andere Milchsäurestäbchen *einige Stunden* (*Schiötz*, *Page*, *Alden*, *Lorenz und Mazyck*, *Womer*), aber eine wirkliche Ansiedlung und Vermehrung der Bakterien konnte *nicht* erreicht werden. Zudem wurde weder in vitro, noch im Tierversuch eine antagonistische Wirkung dieser Keime gegenüber Diphtheriebacillen (*de Witt*, *Macdonald*) festgestellt, so daß damit die Möglichkeit einer therapeutischen Beeinflussung entfällt. Es ist auch versucht worden, durch vorhergehende Bestrahlung der Mundhöhle mit ultraviolettem Licht die Schleimhaut zu reizen, eine veränderte Gewebstätigkeit hervorzurufen (*Rolly*) und dann die Ansiedlung von antagonistischen Keimen zu ermöglichen, ohne aber zum Ziel zu gelangen.

Ich stellte die Versuche zuerst mit darmeigenen Kolistämmen an und zwar mit Bacillen von verschiedenem antagonistischem Index: 24stündige Schrägagarkulturen wurden in Bouillon aufgeschwemmt — 60 Ösen in 10 ccm — und dann mit einem Stieltupfer oder vermittels Zerstäubers in die Mundhöhle, vor allem auf die Tonsillen und in die Nase gebracht. Die Keime blieben noch nach mehreren Tagen nachweisbar, trotzdem die Versuchspersonen täglich mit Kaliumpermanganat oder Wasserstoffsuperoxyd gurgelten. Da auch nach dem Genuß von festen Speisen und Getränken die Keime keineswegs in den Magen gespült waren, wie es bei Prodigiosus *(van der Reis)* der Fall ist und ähnlich von *Hallwachs* und *Röse* mit Hilfe von Zählplatten nachgewiesen werden konnte, muß man annehmen, daß Koli nicht oberflächlich auf der Mundschleimhaut liegen blieb, sondern gleich den mundeigenen Bakterien wirklich zum Anwachsen gelangte. Da die Diphtheriebacillen sich vorzugsweise auf den Tonsillen aufhalten, war es von besonderer Bedeutung festzustellen, ob sich Koli dort auch ansiedelt und vielleicht in die Krypten wuchert. Die Gewinnung von Krypteninhalt gelingt leicht mit einer Platinöse oder durch Ansaugen vermittels einer feinen Glascapillare. Bei Kontrolluntersuchungen an Gesunden und Patienten mit Angina, Scharlach, Masern, Diphtherie, Angina Plaut-Vincenti (55 Fälle) wurden niemals Koli- oder koliähnliche Stäbchen gefunden; auch in der Literatur wird nichts Derartiges berichtet (*Sanarelli*, *Goodale*, *Grober* (dort Lit.), *Davis*, *E. Meyer*, *B. Fraenkel*,



Pluder und Fischer, Levinstein, Renn). Nur ein rumänischer Autor hat einmal Kolibacillen als Erreger einer Belagangina angesprochen *(Manicatide).* Dagegen gelang es, tagelang nach Abschluß der Pinselungen mit Kolibouillonaufschwemmungen aus der Tiefe der Lakunen Kolibazillen zu züchten, auch wenn eventuell oberflächlich liegende Stäbchen durch energische Gurgelungen und mit Kochsalzlösung nach Möglichkeit abgesprüht oder durch Bestrahlung mit der Höhensonne *(Friedberger)* abgetötet waren. Bei Personen, denen 3 Tage Koli eingesprayt war und die gleichzeitig von uns hergestellte Koliagarscheibchen (Kolischüttellagar wurde in Hochschicht zum Erstarren gebracht und in Scheibchen geschnitten) genommen hatten, konnten in

3	Fällen	nach	6—7	Tagen,
4	„	„	10	„
8	„	„	20—35	„
25	„	„	35—52	„
20	„	„	52—54	„
6	„	„	100	„

Kolibacillen *aus den Lakunen* gezüchtet werden. Sie wiesen dieselben kulturellen und biologischen Merkmale auf wie der betreffende Ausgangsstamm. Somit war nachgewiesen, daß der seßhaft gemachte Koli die Diphtheriebacillen in der Tat bis *in die Tonsillarkrypten* verfolgen kann. Um festzustellen, wie tief die Keime eindringen, wurden die Tonsillen eines 3 Tage lang mit Koli gepinselten Patienten *10 Tage nach Aussetzen der Pinselung* histologisch untersucht. Die Schnitte, die Herr *Dr. Herzog* liebenswürdigerweise anfertigte, wurden senkrecht zur Oberfläche angelegt. Bei Gramfärbung der Präparate fanden sich kurze gramnegative Stäbchen nicht nur in den Hauptgängen der Krypten, sondern vielfach in Häufchen auch in ganz engen Seitenkanälen und Buchten. Abb. 1*) zeigt den kleinen Seitenast am Ende einer Fossula (durch einen Kreis umrandet), aus dem ein Ausschnitt in Abb. 2 stark vergrössert dargestellt ist. Neben Häufchen von Kokken finden sich hier zahlreiche gramnegative koliähnliche Stäbchen. In den Schnitten von 2 normalen Tonsillen fanden sich keine ähnlichen Stäbchen. Die Kolibakterien waren bei dem untersuchten Fall bis in die feinsten Verzweigungen der Lakunen hineingewuchert, so daß auf diese Weise *die Möglichkeit einer langdauernden Ansiedlung dieses Mikroorganismus erklärlich* ist. Die folgende Tabelle ergibt eine Übersicht über die Dauer des Kolinachweises bei insgesamt 99 Fällen.

*) Die Abbildungen wurden aus technischen Gründen fortgelassen.

Tabelle XVII. Dauer der Pinselung: 3 Tage.

Zahl der Fälle:	Dauer des Nachweises:
3	6—8 Tage
4	12 „
20	20—38 „
35	38—52 „
17	52—67 „
11	73—85 „
6	100 „
3	120—130 „

Die Ansiedlungsdauer in der Mundhöhle und in der Nase war unabhängig davon, ob darmeigene oder darmfremde Stämme, gleichgültig mit welchem antagonistischen Index, benutzt wurden; bemerkenswert ist der Umstand, daß der Krypteninhalt der ersten 3 Personen, bei denen Koli nur 6—7 Tage haften blieb, eine üppige Streptokokkenvegetation zeigte. Es hatte den Anschein, als ob sie das Wachstum des Koli hemmten. In der Folge wurden bei solchen Fällen nur noch darmeigene Stämme oder solche Bacillen eingesprayt, die Subkulturen von früher in der Mundhöhle angesiedelten Rassen waren. Besonders letztere überwanden die ungünstigen Verhältnisse verhältnismäßig am schnellsten. Im bakterioskopischen Bild konnte verfolgt werden, wie die Kolistäbchen allmählich die Oberhand gewannen. Bei 4 derartigen Personen gelang es, allerdings nach 8tägigem Pinseln, zweimal eine Besiedlungsdauer von 37 Tagen, einmal von 50 und einmal von 80 Tagen zu erzielen.

Eine nachteilige Wirkung konnte in keinem Falle festgestellt werden; nur die Wasserstoffionenkonzentration verschob sich von PH = 7,4 im Durchschnitt zu PH = 7,1—7,0, aber ohne subjektive oder objektive Störung. Die angesiedelten Kolibacillen verschwanden bei den Versuchspersonen wieder von selbst aus der Mundhöhle. Gegenüber der üblichen harmlosen Mundflora übten sie einen stark verdrängenden Einfluß aus, der vielfach derart war, daß aus den Buchten der Schleimhaut, den Lücken zwischen den Zähnen und aus den Tonsillen nur ganz spärlich andersartige Keime gezüchtet werden konnten, während diese sonst sehr zahlreich und mannigartig waren.

Die Ansiedlung gelang aber nicht nur bei gesunden Personen, sondern auch bei Diphtheriekranken. Der Gedanke, diese pathogenen Bakterien von den Schleimhäuten und selbst aus der Tiefe der Tonsillenkrypten zu vertreiben, war jetzt nicht mehr so fernliegend, nachdem sich herausgestellt hatte, daß Koli dort zum Wachsen gebracht werden konnte. Es ergab sich somit die Möglichkeit, diese *Verdrängungstherapie*

1. im akuten Stadium der Diphtherie und
2. bei Diphtheriebacillenträgern zu versuchen.



Ich behandelte bislang 33 Diphtheriepatienten mit dem Kolispray, war mir aber von vornherein klar darüber, daß diese Methode günstigenfalls nur die Serumtherapie insoweit unterstützen kann, daß sie die Erreger auf den Tonsillen schädigt und vielleicht schneller als sonst zum Verschwinden bringt. Die Behandlung der Keimträger bietet günstigere Aussichten, weil es bei ihnen nur darauf ankommt, die Bakterien, die zwar für das betreffende Individuum, nicht aber auch für die Umgebung ungefährlich geworden sind, von ihren Nistplätzen zu vertreiben.

Bei 2 Diphtheriekranken traten im Verlauf der Kolianwendung neue Beläge auf den Mandeln auf, nachdem die alten 1—2 Tage verschwunden waren. Die Beläge enthielten in der Hauptsache Staphylokokken und Koli; Diphtheriebacillen wurden nicht mehr nachgewiesen. Sie verschwanden wieder nach 2 Tagen.

Die Beurteilung des Erfolges bei dem beschränkten Material ist eine schwierige, weil die Therapie mit der Serumanwendung kombiniert sein mußte, und zudem in den einzelnen Epidemien und bei den verschiedenen Kranken die Zeit, binnen der die Bacillen verschwinden, ganz außerordentlich schwankt. Es war deshalb zuerst an einem größeren Material festzustellen, wann im Durchschnitt die Patienten bacillenfrei sind. Ich untersuchte daraufhin das Material unserer Klinik aus den Jahren 1912—1915 und fand, daß bei der üblichen Serumtherapie und bei Gurgelungen mit antiseptischen Flüssigkeiten von 63 Patienten

nach 2 Wochen 19%,
„ 3 „ 46%,
„ 4 „ 90%,
„ 5 „ 96,5%

keimfrei waren, und zwar vom 1. Krankheitstage an gerechnet. 3,5% wurden als Keimträger entlassen. Der Vergleich dieser Statistik mit anderen ist leider nur beschränkt möglich, weil der Beginn des bacillenfreien Stadiums von den Autoren teils auf den ersten K. T. berechnet wird, teils auf die Abstoßung der Membranen oder den Eintritt der Entfieberung. Mit unseren Zahlen lassen sich die Angaben von *Tjaden*, *Neisser und Büsing* vergleichen:

Tabelle XVIII.

Autor:	Bacillenfrei nach Wochen:				
	2	3	4	5	17
Tjaden (1338 Pat.)	67%	75%	83,6%	89,1%	100%
Neisser (500 Pat.)	22,7%	51,5%	82,5%	96,2%	—
Büsing (2063 Pat.)	55%	70%	82,5%	90%	100%



Die Greifswalder Zahlen sind nach den Zusammenstellungen bis zur 3. Woche ungünstiger, werden aber von der 4. Woche ab den angeführten Zahlen gegenüber etwas günstiger.

Um eine möglichst einwandfreie Zusammenstellung zu erhalten, behandelten wir nur jeden 2. Patienten, der in die Klinik eingeliefert wurde, mit Kolibacillen, während die übrigen mit H_2O_2 gurgelten. So fanden wir bei 33 Patienten, denen z. T. sogleich nach der Aufnahme, z. T. 1—2 Tage nach Abstoßung der Membranen während 5—7 Tagen Kolibacillen als Spray und in Agarscheibchen verteilt eingebracht waren

nach 3 Wochen 91,3%,
„ 5 „ 100%

bazillenfrei. Die Resultate bei 20 *Nichtgepinselten* gestalten sich folgendermassen:

nach 3 Wochen waren 58,8%,
„ 5 Wochen „ 64,6%,
„ 6 Wochen „ 70,5%

keimfrei. Die übrigen 29,5% mußten als Bacillenträger entlassen werden, während die *Gepinselten sämtlich* keimfrei wurden. Das Ergebnis der Kolitherapie war ebenfalls günstiger als jenes der Zusammenstellung von den Jahren 1912—1915 und von *Tjaden*. Dabei fällt noch ins Gewicht, daß die Pinselungen bei einem Teil der Fälle erst *nach Abstoßung der Membranen* begonnen und der erste Abstrich erst nach weiteren 5—7 Tagen gemacht wurde, so daß nochmals *mindestens 3 × 48 Stunden* bis zum letzten Abstrich verflossen, ein Umstand, der das Ergebnis der Statistik nachteilig beeinflussen mußte.

(Außer diesen 3 Abstrichen wurden natürlich nach Möglichkeit noch spätere Kontrolluntersuchungen vorgenommen.) Unser Resultat wird deshalb bedeutend günstiger, wenn wir den Zeitpunkt des Keimfreiwerdens *auf die Abstoßung der Membranen* beziehen.

	Gepinselte:	*Nichtgepinselte:*
keimfrei nach 3 Wochen	95,23%	85%
„ $3^1/_4$ „	100%	—
„ 4 „		92,8%.

Auch bei einem Vergleich mit größeren Statistiken (Tab. XIX), die sich auf die Abstoßung der Membranen beziehen, sind nur die Zahlen von *Biggs* günstiger, während im übrigen wieder die mit Koli behandelten Patienten früher keimfrei sind.

Trotz der guten Resultate muß doch vor weitergehenden Schlüssen gewarnt werden, weil das Material relativ *klein* ist und die Zahlen



Tabelle XIX.

Bacillenfrei nach	*Welch* (752 Fälle)	*Biggs* (605 Fälle)	*Prig* (345 Fälle)	*Scheller* (339 Fälle)
1 bis 3 Tagen	43%	10%		33%
10 „	70%		70%	
12 „		81%		
20 „			85%	
21 „	92,5%	98%		65%
24 „	98%			
28 „				82%

in einzelnen Epidemien bedeutende Schwankungen zeigen. Andererseits ist bemerkenswert, daß die Vergleichszahlen aus ganz verschiedenen Jahren stammen. Die von *Welch* aus dem Jahre 1894, *Biggs, Park* und *Beebe* 1895, *Prig* 1901 und die von *Scheller* 1906.

Es ist hier noch eine Bemerkung über die Untersuchung der Tonsillenabstriche von Gepinselten einzuschalten, die in der Hand Ungeübter leicht zu Mißdeutungen Anlaß gibt. Da auch die Kolibacillen auf Löfflerserum wachsen und die Diphtheriebacillen nach der Kolibehandlung zur Involutionsbildung neigen, finden sich im bakteriologischen Bild des Abstriches von Serumröhrchen oft kokkenartige Gebilde, die bei *Neisser*färbung den Polkörperchen täuschend ähnlich sehen. Die Kolistäbchen nehmen ferner ihrerseits dieselbe Färbung wie die Diphtheriekeime an, so daß trotz der verschiedenen Größe eine Verwechslung vorkommen kann, wenn die den Polkörperchen gleichenden blaugefärbten Gebilde sich reichlich im Präparat befinden. Deshalb ist zu fordern, daß neben dem *Neisser*- ein *Gram*präparat angefertigt wird, in dem sich die grampositiven (aber leicht entfärbbaren) Diphtheriestäbchen deutlicher von den gramnegativen Kolibacillen abheben.

Die Behandlung der *Bacillenträger* wurde so durchgeführt, daß wir 3 mal täglich mit dem Zerstäuber möglichst große Mengen der Kolibouillon in Mund- und Rachenhöhle oder in die Nase einbliesen. Außerdem nahmen die Patienten 10 bis 12 Koliagarscheibchen, die sie im Mund zergehen lassen mußten. 12 Scheibchen entsprechen einem Hochschichtagarröhrchen, das mit 6 Ösen Bacillen beimpft ist. (Für Kinder fügten wir des besseren Geschmackes wegen den Scheibchen einige Tropfen Pfefferminzwasser zu und überzogen sie mit Zucker.) Je nach der Hartnäckigkeit des Falles setzten wir diese Therapie 1 — 10 — 15 — 20 Tage fort. Durchgehend wurden solche Kolistämme benutzt, die bereits angesiedelt gewesen waren; nur bei besonders langwierigen Fällen wurden darmeigene Bacillen verwandt. Von jeder weiteren Behandlung der Patienten sahen wir ab.

Es standen uns bislang 9 sichere Bacillenträger zur Verfügung. Davon waren 7 Patienten Haupt- und 2 Nebenträger.



Tabelle XX.

Bacillenträger	An Diphtherie erkrankt	Positiver Bacillenbefund noch nach	Kolibehandlung	Bacillenfrei
1. Vo.	8. VI. 1920	63 Tagen	10. VIII—18. VIII.	Seit der Behandlung
2. Schw. M.	18. I. 1921	39 „	27. II.—4. III.	„ „ „
3. Na.	7. III. 1921	106 „	18. VI.—26. VI.	„ „ „
4. B. Ne.	1. II. 1921	50 „	21. III.—25. III.	1. IV. schwach + 4. IV. —
5. Ev.	14. IV. 1921	27 „	9. V.—20. V.	Seit der Behandlung
6. H. Sch.	30. I. 1921	40 „	11. III.—23. III.	„ „ „
7. G. Sch.	30. I. 1921	40 „	11. III.—20. III.	„ „ „
8. Vo.	Nebenträger am 3. II 21. Seruminjektion wegen Di-Fall in der Familie	Letzter positiver Befund 23. III.	24. III.—30. III.	„ „ „
9. Ba.	Nebenträger. (Vor $4^1/_2$ Monaten mit Dikranken in Berührung gewesen.)	Letzter positiver Befund 20. III.	22. III.—29. III.	„ „ „

Ein Fall von Nasendiphtherie konnte *nicht* keimfrei gemacht werden. Es ist anzunehmen, daß bei diesem Patienten die Diphtheriebacillen sich in den Nebenhöhlen aufhielten, von wo sie natürlich auch durch die Kolibacillen nicht vertrieben werden können. Im übrigen wurden alle Keimträger, die in der Zwischenzeit mit den üblichen Mitteln behandelt und nicht bacillenfrei geworden waren, nach der Kolibehandlung entkeimt, wie aus Tabelle XX hervorgeht. Es muß aber betont werden, daß bei der geringen Zahl der behandelten Fälle natürlich kein *abschließendes Urteil* über den Wert der Methode abgegeben werden kann, besonders weil bekannt ist, daß die Träger oft auch ohne Therapie keimfrei werden. Nur Feststellungen an einem großen Material, wie es einem Einzelnen wohl kaum zu Gebote stehen dürfte, können hier entscheiden. Andererseits ist es aber von Bedeutung, jede Behandlungsmöglichkeit der Diphtheriebacillenträger weiter zu verfolgen, weil alle bisherigen Methoden, den Dauerträgerzustand durch Chemikalien, Bakterienfermente (Pyocyanase) oder immunisatorische Maßnahmen zu bekämpfen, ohne genügenden Erfolg geblieben sind, wie aus den Zusammenstellungen von *Weichardt* und *Pape*, *Reiche*, *Deckert* hervorgeht. Der Nachteil aller Gurgelungen mit antiseptischen Mitteln, die in der Therapie so zahlreich empfohlen sind, beruht hauptsächlich darin, daß das Gurgelwasser die Hauptnistplätze, die Tonsillen, wohl meistens überhaupt nicht berührt, günstigenfalls auch nur

die oberflächlich gelegenen Keime abtöten kann, weil es nicht in die Tiefe der Krypten eindringt und die Dauer der Einwirkung eine viel zu kurze ist, um genügend auf die Keime einwirken zu können. Mit den Pinselungen verhält es sich ähnlich. Zudem ist mit diesen Methoden nur das Gebiet der Fauces erreichbar (*Reiche*), während Nase und Nasenrachenraum, die häufig Sitz der Diphtheriebacillen sind, unzugänglich bleiben. Die Bedeutung der Dauerträger für die Weiterverbreitung der Diphtherie ist noch strittig. Ihre Gefährlichkeit für die gesunde Umgebung ist zweifellos von vielen Autoren überschätzt worden; aber es steht doch heute fest, daß nicht nur die *Hauptträger* — das sind Personen, die nach Überstehen der Diphtherie die Keime weiter beherbergen —, sondern auch die *Nebenträger* — Personen, die selbst Diphtherie nicht durchmachten (*Seligmann*, *Sobernheim*, *v. Wassermann*, *Abel*, *Holst*, *Otto*) — virulente Bacillen übertragen können. Diese Keimträger sind als Ursache vieler sporadischer Fälle von Diphtherieerkrankungen anzusehen, aber auch von Epidemien selbst, wie durch zahlreiche Beobachtungen in der Literatur einwandfrei sichergestellt ist. (Lit. bei *Weichardt* und *Pape*, *Seligmann*.)

Da die Mortalität der Diphtherie auch nach Einführung des Serums noch immer eine relativ hohe ist und z. B. für *Hamburg* während der Jahre 1905 bis 1914 zwischen 6,1 und 11,1 $^0/_0$ der Erkrankungsfälle (*Reiche*) (diese betrugen 15 bis 62 auf 10000 Lebende) schwankte, lohnt es sich wohl, nach Methoden zu forschen, die dazu beitragen können, die Patienten *möglichst schnell* bacillenfrei zu machen, ganz besonders aber die *Weiterverbreitung durch Keimträger* einzudämmen.

Zusammenfassung.

1. Zwischen Bact. coli und Bac. diphtheriae besteht ein Antagonismus, der nicht nur eine Verdrängung, sondern eine völlige Abtötung der letzteren Keime bewirkt, während die anderen untersuchten Keime nicht in diesem Maße geschädigt werden.

2. In Bouillon- und Agarkulturen erfolgt schon nach 10 bis 24 Stunden eine deutliche Zurückdrängung der Diphtheriebacillen; nach 20 Stunden finden sich nur noch spärliche Keime und nach 25 bis 26 Stunden ist die Abtötung eine vollständige.

3. Die Untersuchung des Wesens dieses Antagonismus führte zur Ablehnung der Erschöpfungshypothese und der Bedeutung von Überwucherungsvorgängen und Reaktionsänderungen im Nährmedium.

4. Dagegen wurden in Bouillon und im Agar thermolabile, flüchtige, nichtdialysier-, durch Tonkerzen nicht filtrierbare Hemmungs-



stoffe gefunden, die nicht durch Tierkohle adsorbiert werden und zugleich hetero- und isoantagonistisch wirken.

5. Die Hemmungsstoffe sind nach den Untersuchungen nicht identisch mit Produkten, die bei den normalen Stoffwechselprozessen der Kolibacillen entstehen, nicht mit den Ekto- oder Endoenzymen und ebenfalls nicht mit den bisher bekannten Koligiften.

6. Es ist anzunehmen, daß es sich um ein *Eigengift des Bact. coli* handelt, das wie viele Stoffwechselgifte iso- und heteroantagonistisch wirkt.

7. Der Antagonismus wurde praktisch zu benutzen versucht, da die Ansiedlung der Kolibacillen bei Menschen und Versuchtstieren gelang und die antagonistische Kraft auch im Tierkörper zur Wirkung kam.

8. Bei akuter Diphtherie bewirkte die Anwendung des Kolisprays und die Verabfolgung der Koliagarscheibchen ein schnelleres Verschwinden der pathogenen Keime als bei nicht behandelten Kontrollpatienten. Vor allem konnten Dauerträger relativ schnell entkeimt werden.

Literaturverzeichnis.

Abel, Zentralbl. f. Bakt. Abt. I **64**, S. 229. — *Albert*, Arch. f. Hyg. **44**, S. 294. 1902; Zentralbl. f. Bakt. Abt. II **9**, S. 571. — *Alden*, Journ. of the Americ. Med. Assoc. **60**, S. 1876. 1913. — *Bertarelli*, Zeitschr. f. Hyg. **42**, S. 553. 1903. — *Bienstock*, Zit. n. Schmidt und Strasburger: Die Faeces des Menschen. 4. Aufl. S. 356. — *Biggs*, *Park* und *Beebe*, Zentralbl. f. Bakt. Abt. I **16**, S. 961. 1894. — *Bitter*, Habilit.-Schrift, Breslau 1891. — *Bloomfield*, Bull. of the Johns Hopkins hosp. **32**, S. 33. 1921. — *Blumenthal*, Zit. n. Schmidt und Straßburger, S. 356. — *Bonhoff*, Hyg. Rundschau 1896, S. 97. — *Brudzinski*, Jahrb. f. Kinderheilk. **52**. 1900. — *Büsing*, Zeitschr. f. Hyg. **57**, S. 248. 1907. — *Cantani*, Zentralbl. f. Bakt. Abt. I **28**, S. 743. 1909. — *Carega*, Zit. n. Kruse: Allgem. Mikrobiol. S. 945. — *Celli*, Ebenda. — *Cobet* und *v. d. Reis*, Biochem. Zeitschr. **129**, S. 73, 1922. — *Conradi* und *Kurpjuweit*, Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 1761, 2164, 2228. — *Conradi* und *Troch*, Münch. med. Wochenschr. 1912. — *Cornil* und *Babes*, Les bacteries, **1**. 1887. — *Czaplewski*, Zentralbl. f. Bakt. Abt. I **32**, S. 667. 1912. — *Davis*, Journ. of infect. diseases **10**, S. 148. 1910. — *Deckert*, Über Diphtheriebacillenträger und ihre Behandlung. Inaug.-Diss. Greifswald 1921. — *Dernby*, Ann. de l'inst. Pasteur Nr. 4, S. 277. 1921. — *Eijkman*, Zentralbl. f. Bakt. Abt. I **29**, S. 841. 1901; **37**, S. 436. 1904; **41**, S. 367. 1906; Berl. klin. Wochenschr. 1906, S. 499; Dtsch. med. Wochenschr. 1907, S. 265. — *v. Eisler*, Zentralbl. f. Bakt., Abt. I **81**, S. 196. 1918. — *Emmerisch* und *Löw*, Zeitschr. f. Hyg. **31**, S. 1. 1899. — *Escherisch*, Die Darmbakterien des Säuglings usw., Stuttgart 1886. — *Faltin*, Zentralbl. f. Bakt., Abt. I, **46**, S. 6, 109, 222. 1908. — *Ferlito*, Ref. Baumgartens Jahresber. 1899, S. 559. — *Fraenkel, B.*, Arch. f. Laryng. u. Rhinol. **4**, S. 130. 1896. — *Friedberger*, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 583; Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 806; Zahnärztl. Rundschau 1914, Nr. 16. — *Garré*, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte **17**. — *Goodale*, Arch. f. Laryng. u. Rhinol. **7**, S. 90. 1897. — *Grober*, Klin. Jahrb. **14**, S. 547. 1905. — *Hahn* und *Cathcart*, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 1763. — *Hallwachs*, Zeitschr. f.



Hyg. **67**, S. 371. 1910. — *Hilbert*, Zeitschr. f. Hyg. **29**, S. 157. 1898. — *Holst*, Zentralbl. f. Bakt. Abt. I **82**, S. 412. 1919. — *de Jaeger*, Die Verdauung und Assimilation des gesunden Säuglings usw., Berlin 1898. — *Kruse*, Allgem. Mikrobiol., Leipzig 1910. — *Langer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 1317. — *Leichtentritt*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 631. — *Levinstein*, Arch. f. Laryng. u. Rhinol. **22**, S. 104. 1909. — *Loebel*, Therapie der Gegenwart 1907, S. 118. — *Lorenz* und *Mazyck*, Journ. ef the Americ. Med. Assoc. **59**, S. 690. 1912. — *Luerssen*, Zeitschr. f. Hyg. **35**. 1903; Zentralbl. f. Bakt., Abt. I **35**, S. 434. 1904. — *Maahsen*, Arbeit. a. d. Kais. Gesundh.-Amt **21**, S. 378. 1904. — *Macdonald*, Lancet, **1**, S. 785. 1911. — *Mac Donell*, Inaug.-Diss. Kiel 1899. — *Manicatide*, Spitalul 1902. — *Manteufel*, Berl. klin. Wochenschr. 1906, S. 313; Zeitschr. f. Hyg. **57**, S. 337. 1907. — *Meyer, E.*, Arch. f. Laryng. u. Rhinol. **4**. S. 66. 1896. — *Miller*, Mikroorganismen der Mundhöhle, Leipzig 1892. — *Monti*, Die Infektion der Mund- und Rachenorgane mit Bakterien der Mundhöhle. Wien 1906. — *Neisser, E.*, Zit. nach Löffler: Klin. Jahrb., **19** S. 501. 1908. — *Nissle*, Dtsch. med. Wochenschr., 1916, S. 1181; Med. Klinik, 1918, S. 29. — *Oebius*, Med Klinik, 1906, S. 598. — *Otto*, Berl. klin. Wochenschr., 1910, S. 1103; Dtsch. med. Wochenschr., 1914, S. 543. — *Page*, Arch. of intern. Med. **7**, S. 16. 1911. — *Passini*, Wien. klin. Wochenschr. 1906. — *Pavone*, Giornal. internaz. d. scienz. med. 1887. — *Pesch*, Zentralbl. f. Bakt. Abt. I **86**, S. 97. 1921. — *Pluder* und *Fischer*, Arch. f. Laryng. u. Rhinol. **4**, S. 372. 1896. — *Prip*, Zeitschr. f. Hyg. **36**, S. 283. 1901. — *Pringsheim*, Zentralbl. f. Bakt., Abt. II **51**, S. 72. 1920. — *Reiche*, Jahreskurse f. ärztl. Fortbild., Oktoberheft 1914, S. 3. — *van der Reis*, Münchn. med. Wochenschr., 1921, S. 325. — *Renn*, Zieglers Beitr. **53**, S. 1. 1912. — *Rhcdovi*, Ref. Zentralbl. f. Bakt., Abt. I **71**, S. 233. — *Rolly*, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, S. 1733; Münchn. med. Wochenschr. 1916, S. 1217. — *Sanarelli*, Zentralbl. f. Bakt. Abt. I **10**, S. 817. 1892. — *Schäffer*, Fortschr. d. Medizin 1896, Nr. 5. — *Scheller*, Zentralbl. f. Bakt., Abt. I **40**. S. 1. — *Schiötz*, Zit. n. Weichardt und Pape, S. 785. — *Schmidt* und *Strasburger*, Die Faeces des Menschen, 4. Aufl., Berlin 1915. — *Seligmann*, Zeitschr. f. Hyg. **70**, S. 35, 1912; **92**, S. 171. 1921. — *Sirotinin*, Zeitschr. f. Hyg., **4**, S. 262. — *Sobernheim*, Berl. klin. Wochenschr., 1912, S. 1549. — *Tissier*. Semaine méd. 1906, S. 104. — *Tjaden*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **89**, S. 302. 1906. — *Vanghan* und *Wheeler*, Zit. n. Kruse: Allgem. Mikrob., S. 945. — *Verzar*, Biochem. Zeitschr. **91**, S. 1. 1918. — *v. Wassermann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1902, S. 785. — *Weichardt* und *Pape*, Ergebn. d. Inn. Med. u. Kinderheilk. **11**, S. 754. 1913. — *Welch*, Zentralbl. f. Bakt. Abt. I **16**, S. 961. 1894. — *Womer*, Journ. of the Americ. Med. Assoc. 1913, S. 2293. — *Zoeller*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **84**, S. 122. 1921.



(Aus der medizinischen Klinik des Krankenhauses Magdeburg-Sudenburg
[Direktor: Prof. Dr. *E. Schreiber*].)

Über die Wirkung des Adrenalins.

Von

Dr. med. O. Platz.

Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 24. Juni 1922.)

Der verschiedenen Wirkungsweise des Adrenalins auf den Blutdruck hat man eine gewisse diagnostische und pathognostische Bedeutung insbesondere für das vegetative Nervensystem zugeschrieben, und zwar wandte man zur Funktionsprüfung desselben fast ausschließlich die subcutane oder intramuskuläre Injektion an. Nun hat *Heubner* im Anschluß an die Dissertation von *Schulz* auf den Einfluß der Resorptionsverhältnisse für die Wirkungsweise des Mittels mit Recht aufmerksam gemacht. Ich habe diese Versuche von *Schulz*, die zum Teil in unserer Klinik gemacht wurden, systematisch fortgesetzt und erweitert. In allerjüngster Zeit kamen auch *Csépai* und *Sanguinetti* auf Grund ihrer Untersuchungen mittels der intravenösen Adrenalinanwendung zu der Ansicht, daß die verschiedenartige Reaktion auf das Mittel bei subcutaner und intramuskulärer Injektion zum Teil durch ungleiche Resorption bedingt sei.

Im ganzen verfüge ich über 121 Versuche, von denen 31 von *Schulz* für seine Dissertation und 90 von mir persönlich angestellt wurden. Bei sämtlichen 121 Fällen wurden intravenöse Injektionen verabreicht, bei 70 Fällen auch subcutane und teilweise intramuskuläre, und zwar in Dosen von 0,001 mg bis zu 1,0 mg. Bei 60 Fällen wurde nur auf Puls, Blutdruck und Atmung geachtet, bei den übrigen auch auf die Veränderungen des roten und weißen Blutbildes und der chemischen Bestandteile: Blutzucker-, Kochsalz- und Trockensubstanz. Die Bestimmungen wurden zunächst vor der Einspritzung so wie etwa 2—5 Minuten nach derselben und dann erneut immer in Abständen von etwa 15 Minuten vorgenommen. Zucker, Kochsalz und Trockensubstanz wurden nach der *Bang*'schen Mikromethode bestimmt. Ich berichte nur über die subcutanen und intravenösen Injektionen, die Ergebnisse der intramuskulären decken sich mit denen der subcutanen.

Aus Gründen der Raumersparnis gebe ich nur einzelne Beispiele für die jeweilige Wirkungsart.



Tabelle I.

Das Verhalten des Blutdrucks nach verschiedener Anwendung des Adrenalins.

Fall	Name	Alter	Erkrankung	Intravenöse Injektion						Subcutane Injektion							
				Dosis mg	vor Injektion	nach Injekt. zwischen 1.–5. Minute	5.–10. Minute	10.–15. Minute	Steigerung	Dosis mg	vor Injektion	nach Injektion 5 Minuten	10	20	30	40	Steigerung
1	Frl. Sch.	45 J.	Tabes	0,5	128	198	78	99	+ 60	1,0	120	110	98	102	118	—	— 22
2	Herr B.	24 „	Herzneurose	0,75	128	185	130	110	+ 66	1,0	131	136	128	147	134	—	+ 16
3	„ R.	48 „	Neurasthenie	0,25	137	175	144	138	+ 38	1,0	144	153	160	150	140	—	+ 16
4	Frau S.	55 „	Adipositas	0,1	155	220 185 180	163 145	140 140	+ 65	—	—	—	—	—	—	—	—
5	E. D.	16 „	Imbecillität	0,075	123	165 123 95	100 105	105	+ 28	—	—	—	—	—	—	—	—
6	Frl. F.	16 „	Bronchitis	0,05	95	175 90	90	90	+ 80	—	—	—	—	—	—	—	—
7	E. Sch.	23 „	Hysterie	0,01	120	190 135	125 120	110 125	+ 70	—	—	—	—	—	—	—	—
8	M. Sch.	26 „	Magenneurose	0,0075	115	130 105	100 105	115	+ 15	—	—	—	—	—	—	—	—
9	E. M.	23 „	Hysterie	0,005	115	143 110	105 110	113	+ 28	—	—	—	—	—	—	—	—
10	Fr. Wisch.	64 „	Senile Demenz	0,003	140	175 170	170 160	155	+ 35	—	—	—	—	—	—	—	—
11	Fr. Su.	40 „	Hysterie	0,001	85	105 90	85	90 90	+ 20	—	—	—	—	—	—	—	—
12	Fr. R.	74 „	Senile Demens	0,001	115	145 120	115	115	+ 30	—	—	—	—	—	—	—	—
13	Fr. Sch.	74 „	Epilepsie	—	—	—	—	—	—	0,001	100	100	100	100	100	100	0
14	G. B.	19 „	Lues	—	—	—	—	—	—	0,05	105	110	105	105	105	105	+ 5?
15	G. K.	57 „	Epilepsie	—	—	—	—	—	—	0,1	90	105	105	100	100	95	+ 15
16	Fr. M.	42 „	Diabetes	—	—	—	—	—	—	1,0	105	115	140	130	110	—	+ 35
17	H. K.	31 „	Encephalitis	—	—	—	—	—	—	1,0	115	140	180	135	130	—	+ 65
18	Fr. R.	22 „	Tachykardie	—	—	—	—	—	—	1,0	130	132	138	140	130	—	+ 10
19	Herr G.	32 „	Epilepsie	0,06	115	100 110	120	110	— 15	—	—	—	—	—	—	—	—

Während alle Patienten mit einziger Ausnahme des Falles 19 (s. u.) auf die intravenösen Injektionen, wie in den angeführten Beispielen, mit einer Blutdrucksteigerung reagierten, verhielten sich von den 70 subcutan gespritzten 4 abweichend, und zwar trat einmal nach 0,1 mg zunächst eine Blutdrucksendung und anschließend eine Blutdrucksteigerung ein. Es handelte sich um einen 57 jährigen, an Epilepsie leidenden Patienten, bei dem gleich nach der Einspritzung der Blutdruck von 100 auf 87 fiel, um nach 10 Minuten einen Höhepunkt von 117 mm Hg zu erreichen. Der oben angeführte Fall 1, der bei intravenöser Injektion von 0,5 mg eine Blutdrucksteigerung um 60 mm Hg erfuhr, reagierte auf 1,0 mg subcutan mit einem Druckabfall um 22 mm Hg, ohne daß auf diese Blutdrucksenkung eine Blutdrucksteigerung folgte. Ähnliches beobachtete ich bei zwei weiteren Fällen. Die intravenöse Einverleibung hat, wie die Tabelle I zeigt, bei weitem die größte blutdrucksteigernde Wirkung. Selbst bei der geringen Menge von 0,001 mg Adrenalin sah ich in 6 von 9 Fällen noch eine Steigerung von mehr als 15 mm Hg nach Riva-Rocci, diese Dosis dürfte etwa die geringste sein, auf welche die Mehrzahl der Menschen eben noch mit einer Blutdrucksteigerung antwortet, bei solchen von 0,005 mg habe ich sie ebenso wie *Csépai* in allen Fällen beobachtet. Bei der subcutanen Verabreichung ließ sich eine geringe Steigerung erst bei 0,1 mg, also der 100fachen Dosis nachweisen. Die Höhe der Blutdrucksteigerung geht sowohl bei der intravenösen, als auch bei der subcutanen Injektion durchaus nicht immer der injizierten Adrenalinmenge parallel. Die Blutdrucksteigerung tritt bei der intravenösen Anwendung sofort auf und ist nach 5 Minuten wieder auf die Anfangshöhe oder unter dieselbe herabgesunken. Bei den kleinsten intravenösen Dosen von 0,001—0,01 mg erfolgte der Blutdruckabfall niemals unter dem Ausgangswert, während bei den großen meist nach einer starken Steigerung auch eine entsprechende Senkung eintrat und zwar zwischen der 5. und 10. Minute, nach dieser Zeit nähert der Blutdruck sich allmählich wieder seinem Anfangswert. Bei der subcutanen Injektion erreicht der Blutdruck seinen höchsten Punkt zwischen der 5. und 20. Minute, dann sinkt er langsam wieder und erreicht seinen tiefsten Stand meist nach der 30. Minute.

Meine Versuche und ihre Erklärung decken sich keineswegs mit denen vieler Untersucher. *Bauer*, *Falta*, *Petrén* und *Thorling* fanden nach subcutaner Anwendung bei derselben Dosis bald einen langsamen Anstieg des Blutdrucks und des Pulses, bald einen sofortigen. Auch rief dieselbe Menge bei verschiedenen Individuen niemals die gleiche Wirkung auf Blutdruck und Pulszahl hervor. Die plötzliche und starke Blutdrucksteigerung fassen *Falta*, *New-*

burgh und *Nobel* als Zeichen gesteigerter Empfindlichkeit sympathischer Erfolgsorgane auf. Auch *Bauer*, *Petrén* und *Thorling* sprechen von einer „verschiedenen Adrenalinempfindlichkeit“. *Schmidt* schließt aus seinen Versuchen an 34 Patienten mit Dementia praecox, bei denen er nach 0,4—0,5 mg subcutan injizierten Adrenalins keine oder minimale Blutdrucksteigerung beobachtete, auf eine Adrenalinunempfindlichkeit derselben. *Porack* fand bei einem Psychopathen und einem Mann mit Tumor der Lumbalgegend nach der subcutanen Verwendung eine abgeschwächte Wirkung, dagegen bei seniler Demenz, Epilepsie, Tabes und Syringomyelie eine verstärkte. Nach *Dresel* soll bei Sympathicotonikern die Blutdruckkurve nach subcutaner Injektion von 1 mg Adrenalin steil ansteigen, bei Vagotonikern dagegen zunächst eine Senkung erfahren und erst im Anschluß daran einen Anstieg. Bei jeder sympathischen Erregung soll zentral eine Vagusreizung erfolgen, um so gewissermaßen eine geordnete Bewegung zustandekommen zu lassen. Wenn nun in dem einen der beiden Systeme die Reizschwelle herabgesetzt ist, so wird das andere überwiegen. *Arnstein* und *Schlesinger* fanden, daß sich der Blutdruck bei alten Leuten, denen sie 0,3—0,8 mg Adrenalin subcutan injizierten, entweder gar nicht oder kaum veränderte, ein Verhalten, das sie teils auf Erschöpfung des Herzens, teils auf Reizung der Vasodilatatoren zurückführen. *Schiff* und *Eppstein* erklärten die geringe Reaktion bei blassen Kindern nach 0,5 mg subcutan aus einer ungenügenden vasomotorischen Innervation, aus einer funktionellen Minderwertigkeit des Gefäßsystems und aus einer mangelhaften Gefäßanlage. *Schittenhelm* und *Schlecht* sahen unter 11 Ödemkranken 8 naeh 1 mg Adrenalin subcutan nicht mit Blutdrucksteigerung reagieren.

Demgegenüber beobachtete ich nach subcutaner Injektion nur selten einen sofortigen Anstieg, sondern einen mehr oder weniger langsamen, während derselbe bei der intravenösen sofort erfolgt. Ich verweise besonders auf die Differenz der Blutdrucksteigerung nach subcutaner und intravenöser Einspritzung bei ein und demselben Individuum. Es kann ja kein Zweifel darüber bestehen, daß der wahre Grund für diese Differenz in Resorptionsverschiedenheiten zu suchen ist. Wie schon oben erwähnt, habe ich unter 121 Fällen nur einen intravenös gespritzten Fall (19) gefunden, dessen Blutdruckkurve vielleicht einer vagotonischen im Sinne von *Dresel* nahekommt, obwohl ich annehmen muß, daß unter meinen 121 Patienten mehrere Vagotoniker im Sinne von *Eppinger* und *Heß* sind. Ich will aber trotzdem nicht bestreiten, daß die Vagotoniker durch die intravenöse Injektion von den Sympathicotonikern getrennt werden

können, jedoch müßte diese Frage besonders geprüft werden. Übrigens konnte ich den Einfluß der Applikationsart auf die Wirkungsweise auch beim Atropin zeigen. Selbstverständlich wird der Zustand des Herzens und der Blutgefäße eine große Rolle spielen. Gegenüber den Versuchsergebnissen von *Arnstein* und *Schlesinger* habe ich auch bei alten Leuten oft ansehnliche Blutdrucksteigerung beobachtet, will jedoch ohne weiteres zugeben, daß bei gelegentlich vorkommender Erschöpfung des Herzens die Blutdrucksteigerung unwesentlich sein kann. Mit *Schittenhelm* und *Schlecht* möchte ich auch annehmen, daß der Zustand der Gefäße bei der mangelhaften Reaktionsfähigkeit ihrer Ödemkranken eine große Rolle gespielt hat, dazu kommt auch noch die schlechtere Resorptionsmöglichkeit bei derartigen Patienten. Daß sich gewisse Nerven- und Geisteskranke dem Adrenalin gegenüber anders verhalten als normale Menschen, konnten wir nicht bestätigen. Weder hat *Schulz* bei seinen Patienten mit Lues cerebri und Tabes eine Verstärkung der Adrenalinwirkung beobachtet, sondern im Gegenteil eine Abschwächung, noch habe ich bei intravenösen Injektionen bei einer großen Zahl von Nerven- und Geisteskranken eine besondere Abweichung gegenüber andern Kranken gefunden.

Erst neuerdings führen, wie schon eingangs angedeutet, *Csépai* und *Sanguinetti* die verschiedenen Resorptionsverhältnisse für die wechselnde Wirksamkeit an, so daß bei der subcutanen Anwendung nicht eine wirkliche, sondern nur eine scheinbare Adrenalinempfindlichkeit beobachtet wurde. Ich möchte besonders *Sanguinetti* in seiner Schlußfolgerung zustimmen, daß die bisherigen Forschungen, um den Zweck des vegetativen Nervensystems mittels subcutaner Injektion festzusetzen, den größten Teil ihres Wertes verloren haben (s. Tabelle II).

Bei 11 Patienten, die Adrenalin subcutan und intravenös bekommen hatten, wurde eine Änderung der Pulsfrequenz beobachtet In einem weiteren 12. Fall (Tabes) dieser Gruppe, bei dem nach intravenöser Einspritzung starkes Erbrechen und Übelsein auftrat, blieb die Pulszahl immer unverändert.

Nach der intravenösen Injektion konnte der Puls auf der Höhe der Wirkung zuweilen wegen großer Unruhe der Patienten und Schwäche des Pulses nicht gezählt werden. Unter 90 genau kontrollierten Fällen fand ich 5 mal an Stelle der Pulserhöhung eine Verminderung der Pulszahl und zwar: bei 4 Frauen mit Magenneurose, Neurasthenie, Hysterie und Gastroptose nach 0,1 mg um 15 bis 30 Schläge und bei einer Frau mit Neurasthenie nach 0,2 mg um 24. Bei allen diesen Patienten war die Pulsverlangsamung zur Zeit des Blutdruckanstiegs nachweisbar. In allen übrigen Fällen

Tabelle II.

Das Verhalten des Pulses bei verschiedener Anwendung des Adrenalins.

Fall	Name	Alter	Erkrankung	Intravenöse Injektion							Subcutane Injektion					
				Dosis	vor Injektion	nach Injektion				Steigerung	Dosis	vor Injektion	nach Injektion			Steigerung
				mg		sofort	5 Minuten	10 Minuten	15 Minuten		mg		10 Minuten	20 Minuten	30 Minuten	
1	Frl. Sch.	45 J.	Tabes	0,5	80	80	—	80	—	0	1	80	80	80	80	0
2	Frl. Z.	21 „	Go. Arthritis	0,5	72	92	—	80	—	+ 20	1	96	112	108	96	+ 12
3	Frau F.	33 „	Lues cerebri	—	—	—	—	—	—	—	1	98	100	98	98	+ 2
4	Frl. B.	22 „	Hysterie	0,25	84	98	96	88	80	+ 14	1	72	78	76	74	+ 24
5	H. Ph.	46 „	Neurasthenie	0,1	51	73	69	61	61	+ 22	—	—	—	—	—	—
6	Fr. S.	55 „	Adipositas	0,1	95	114	125	106	95	+ 30	—	—	—	—	—	—
7	E. D.	16 „	Imbecillität	0,075	104	122	114	108	105	+ 18	—	—	—	—	—	—
8	Frl. F.	16 „	Bronchitis	0,05	84	104	90	82	80	+ 20	—	—	—	—	—	—
9	Fr. B.	29 „	Gastroptose	0,025	60	116	101	106	76	+ 56	—	—	—	—	—	—
10	Frl. M.	23 „	Neurasthenie	0,01	72	75	80	86	76	+ 8	—	—	—	—	—	—
11	Frl. Sch.	26 „	Magenneurose	0,0075	54	72	62	62	62	+ 18	—	—	—	—	—	—
12	Frl. Schn.	24 „	Lues	0,005	100	112	100	84	82	+ 12	—	—	—	—	—	—
13	Frl. W.	64 „	Senile Demenz	0,003	72	96	80	72	68	+ 24	—	—	—	—	—	—
14	Fr. S.	29 „	Grippe	0,001	76	112	76	80	78	+ 36	—	—	—	—	—	—
15	Frl. St.	21 „	Ischias	—	—	—	—	—	—	—	1	60	96	90	72	+ 36
16	Frl. B.	29 „	Gastroptose	—	—	—	—	—	—	—	0,25	79	85	72	80	+ 6
17	Herr B.	19 „	Lues	—	—	—	—	—	—	—	0,05	75	80	80	80	+ 5

beobachtete ich eine Frequenzsteigerung, selbst nach der geringen Dosis von 0,001 mg noch beträchtliche. Dieselbe erreichte ihr Maximum sofort nach der Darreichung, um bereits zwischen 10 und 20 Minuten nach der Injektion wieder zur Norm abzusinken. Die Erhöhung schwankte zwischen 8 und 56 Schlägen. Auch *Schulz* fand nach 0,5 mg Suprarenin intravenös unter 5 Fällen 4 mal eine deutliche Frequenzsteigerung, während die Pulszahl einmal (Tabes) unverändert blieb.

Nach subcutaner Injektion wurde bei 0,25 mg eben noch eine geringe, aber nicht sichere Frequenzsteigerung beobachtet, erst bei einer Dosis von 0,5 mg wurde die Erhöhung der Pulszahl deutlich. Bei Darreichung von 1 mg betrug dieselbe in 15 Fällen 2—47 Schläge. In zwei Fällen (Asthma und Basedow) wurde eine Frequenzverminderung von 8—16 Schlägen festgestellt. Die höchste Zahl war meist zwischen der 10. und 20. Minute erreicht, nach 30 Minuten näherte sie sich gewöhnlich der Norm. Nur ganz geringe Pulsfrequenzsteigerung beobachtete *Schulz* bei Luespatienten.

Meine Beobachtungen bezüglich der Wirkung auf die Pulsfrequenz stimmen im allgemeinen mit denen anderer Autoren überein. Nach *Bauer* findet man eine Zunahme nach 0,7 mg Adrenalin häufiger als die Blutdrucksteigerung, während nach *Falta*, *Newburg* und *Nobel* das Gegenteil der Fall sein soll. Ich fand dagegen bei meinen intravenös Gespritzten stets eine Erhöhung des Blutdrucks und nur in 94 % eine Vermehrung und in 6 % eine Verminderung der Pulsfrequenz. *Bauer* beobachtete in 2 Fällen eine Abnahme der Pulszahl mit nachfolgender Zunahme und in der gleichen Zahl eine solche ohne spätere Steigerung; das habe ich nie beobachtet. In einem der *Bauer*schen Fälle trat neben Pulsverlangsamung eine Blutdrucksteigerung von 140 auf 180 ein; bei Eintreten der Pulsbeschleunigung hatte der Blutdruck wieder die Norm erreicht. Bei den oben kurz erwähnten 5 Patientinnen fiel die Pulsabnahme stets mit der Blutdruckerhöhung zusammen. Nach *Szymonowicz*, *Kraus*, *Friedenthal* und *Biedl* soll eine initiale Pulsverlangsamung konstant sein, sie läuft nach *Szymonowicz* mit dem Blutdruckanstieg parallel; ich habe dies nie beobachtet. *Bayer* sah nur manchmal eine kurz andauernde Hemmung der Herzaktion, welche wegfällt, wenn die Vagi durch Atropin gelähmt werden. Ich habe 10 Versuche angestellt, bei denen ich zunächst 0,5—0,7 mg Atropin und anschließend 0,1 mg Suprarenin, beides intravenös injizierte. In allen diesen Fällen beobachtete ich eine Blutdrucksteigerung (um 40—110 mm Hg) und eine sofortige Pulsbeschleunigung um 30 bis 70 Schläge pro Minute, während der Durchschnitt der Pulsfrequenzsteigerung bei alleiniger Injektion von 0,1 mg Suprarenin um



30 Schläge betrug. Auch der Ansicht *Biedls* stimme ich bei, daß durch den Wegfall der Pulsverlangsamung nach Atropinisierung die Drucksteigerung bedeutend mächtiger wird, da sie sonst durch die hochgradige Pulsabnahme zum Teil verdeckt wird. *Csépai* sah eine Verstärkung der Adrenalinwirkung bei Kombination mit Papaverin, dasselbe kann ich nach meinen Versuchen mit 0,02 Papaverin und 0,1 mg Suprarenin intravenös bestätigen.

Hering nimmt an, daß es für das Auftreten einer Steigerung der Herzschlagszahl noch eines besonderen Koeffizienten bedarf, den manche in einer herabgesetzten Anspruchsfähigkeit des Herzhemmungszentrums suchen. *Biedl* und *Reiner* erklären die initiale Pulsverlangsamung mit Recht mit einer reflektorischen Depressorwirkung infolge der raschen Blutdrucksteigerung. Wie ja auch der Fortfall der Pulsverminderung durch Atropinisierung nach *Szymonowicz* dafür spricht, daß dieselbe nicht immer nur zentral bedingt sein muß. Auch *Bauer* nimmt für die Pulsverlangsamung ohne Anstieg des Blutdrucks eine periphere Vaguswirkung an. Während gewöhnlich nach Adrenalin die Acceleranserregung die Vaguswirkung übertrifft oder ihr das Gleichgewicht halten soll, so daß eine Wirkung auf die Pulsfrequenz überhaupt ausbleibe, könne in gewissen Fällen die Vaguswirkung überwiegen und so die Pulsverlangsamung herbeiführen. Konnte doch auch *Langley* bei Katzen und *Verworn* bei Kaninchen eine periphere Vaguserregung beobachten. Die Ansicht *Ambergs*, daß eine solche trotz Absinken des Blutdrucks bestehen kann, dürfte nach meinen Beobachtungen nicht zutreffen. Das Überwiegen des Vagus führt *Bauer* in seinen beiden Fällen auf das Kropfherz mit Insuffizienzerscheinungen zurück, welche abnorm ansprechen. Nach *Kraus* und *Friedenthal* bestehen ja zwischen Schilddrüse und Vagus Zusammenhänge. Unter den von mir beobachteten, anfangs mit Pulsverlangsamung reagierenden Fällen handelt es sich um Patienten mit Basedow und Bronchialasthma, Krankheiten, welche beide mit abnormer Vaguserregbarkeit einhergehen können; allerdings fehlte bei den übrigen analog reagierenden Kranken ein Anhalt für eine solche. Ich habe auch bei einer großen Anzahl von Nerven- und Geisteskranken bei intravenösen Injektionen in bezug auf die Pulsfrequenz wie auch auf den Blutdruck keine abnorme Wirkung gegenüber den anderen Kranken gesehen, mit Ausnahme der oben angegebenen mit Pulsverlangsamung. Es dürfte sich demnach bei den Fällen von *Porack* nur um eine scheinbare Abschwächung und Verstärkung handeln, bedingt durch individuelle Resorptionsverschiedenheiten, bei deren Ausschaltung durch die intravenöse Injektion vielleicht andere Ergebnisse gezeitigt würden.





Tabelle III.

Das Verhalten der Atemfrequenz nach verschiedener Anwendung des Adrenalins.

Fall	Name	Alter	Erkrankung	Intravenöse Injektion							Subcutane Injektion					
				Dosis mg	vor Injektion	nach Injektion 5 Minuten	10 Minuten	20 Minuten	30 Minuten	Steigerung	Dosis mg	vor Injektion	nach Injektion 5 Minuten	15 Minuten	30 Minuten	Steigerung
1	Frl. L.	21 J.	Go. Arthritis	0,5	24	52	42	38	26	+ 28	1,0	25	28	—	25	+ 3
2	Frl. B.	60 „	Asthma	0,5	16	16	20	20	16	+ 4	1,0	20	24	24	20	+ 4
3	Frl. B.	22 „	Hysterie	0,25	24	24	28	—	24	+ 4	1,0	28	40	34	28	+ 12
4	H. R.	48 „	Neurasthenie	—	—	—	—	—	—	—	1,0	20	27	20	20	+ 7
5	Herr R.	29 „	Gastrogene Diarhöen	—	—	—	—	—	—	—	1,0	14	16	14	14	+ 2
6	Fr. W.	36 „	Hysterie	—	—	—	—	—	—	—	1,0	24	20	25	24	− 4 (+ 1)
7	Herr N.	18 „	Nervosität	—	—	—	—	—	—	—	1,0	20	14	15	—	− 6
8	Frl. St.	21 „	Ischias	—	—	—	—	—	—	—	1,0	18	18	18	18	0
9	Frl. Sch.	55 „	Neurosis ventric.	0,1	26	36	36	26	26	+ 10	—	—	—	—	—	—
10	Herr D.	16 „	Imbecillität	0,075	16	20	19	18	18	+ 4	—	—	—	—	—	—
11	Fr. B.	29 „	Gastroptose	0,025	20	32	26	22	22	+ 12	—		—	—	—	—
12	Frl. M.	23 „	Neurasthenie	0,01	22	27	24	24	24	+ 5	—	—	—	—	—	—
13	Frl. Sch.	29 „	Neuros. ventric.	0,0075	20	26	24	24	24	+ 6	—	—	—	—	—	—
14	Frl. M.	23 „	Neurasthenie	0,005	22	26	24	24	24	+ 4	—	—	—	—	—	—

Wie zu erwarten war, ist die Steigerung der Atemfrequenz bei intravenöser Applikation des Adrenalins viel größer als bei subcutaner; ich habe sie bis zu Dosen von 0,005 mg herab beobachtet. Die Atemzüge waren auf der Höhe der Wirkung oft infolge der großen Unruhe der Patienten schwer zu zählen. Von 28 Patienten mit intravenöser Injektion reagierten 6 nicht mit einer nennenswerten Atemfrequenzänderung (1 Tabes, 1 Herzfehler, 2 Magenneurosen, 1 Dem. praec., 1 Lues cerebri), darunter ein Fall, der auch keine Blutdruck- oder Pulsfrequenzsteigerung zeigte (Tabes); *Schulz* dagegen beobachtete nach subcutaner in 2 Fällen eine Verlangsamung der Atmung um 4 und 6 Züge (Hysterie und Nervosität). Ich selbst besitze darüber keine eigenen Untersuchungen. Die Erhöhung der Atemfrequenz bis zu ihrem Maximum tritt bei der intravenösen Einspritzung in den ersten 5 Minuten auf. Wie *Bauer*, fand auch ich bei allen Fällen, die überhaupt eine starke Adrenalinreaktion zeigten, auch eine erhebliche Erhöhung der Atemfrequenz, besonders deutlich nach intravenöser Injektion. Auch *Fuchs* fand eine Steigerung der Atemzahl. *Bauer* führt dieselbe wohl mit Recht auf eine zentrale Erregung des bulbären Atemzentrums zurück, deren Ursache ich in der durch das Adrenalin bedingten Gefäßkontraktion sehen möchte, durch die das zentrale Nervensystem eine erhebliche Verminderung seiner normalen Sauerstoffzufuhr erleidet; ebenso wie die nach Adrenalininjektion auftretenden Kopfschmerzen auf einer Anämie des Gehirns infolge der Gefäßzusammenziehung beruhten. *Biedl* beobachtete im Tierexperiment nach intravenöser Einverleibung eine Verminderung der Atemfrequenz, das trifft also für die Menschen nicht zu (s. Tabelle IV).

Die Patienten wurden alle nach dem ersten Frühstück untersucht, da die voraufgehende Kohlenhydrataufnahme bei einem etwaigen Blutzuckeranstieg eine Hauptrolle spielt. Sowohl in den Versuchen von *Schulz* und in meinen eigenen weisen alle Patienten bei den drei Applikationsarten des Adrenalins ausnahmslos ein Ansteigen des Blutzuckergehaltes auf. Die bei den intravenösen Injektionen gefundenen Werte übertreffen die bei den subcutanen, auch dafür dürfte der Grund in den Resorptionsverhältnissen zu suchen sein: Die Blutzuckerunterschiede schwanken bei der intravenösen zwischen 0,004% und 0,113%, noch bei 0,001 mg beobachtete ich eine Erhöhung, welche in mehreren Fällen an 0,05% heranreichte. Die Höhe des Blutzuckers geht jedoch nicht parallel der eingespritzten Dosis, dabei dürfte wohl der Glykogenvorrat und die Erregbarkeit der Nerven ausschlaggebend sein. Der Höhepunkt des Zuckeranstiegs liegt um die 10. Minute herum, meist ist er nach 30 Minuten abgeklungen. Bei der subcutanen Injektion schwankten



Tabelle IV.

Das Verhalten des Blutzuckers nach verschiedener Anwendung des Adrenalins.

Fall	Name	Alter	Erkrankung	Intravenöse Injektion						Subcutane Injektion					
				Dosis mg	vor Injektion	nach Injektion sofort	15 Minuten	30 Minuten	Steigerung	Dosis mg	vor Injektion	nach Injektion sofort	15 Minuten	30 Minuten	Steigerung
1	Frl. L.	52 J.	Go. Arthritis	0,5	0,101	0,144	0,214	0,103	+ 0,113	1	0,101	0,147	0,132	0,106	+ 0,046
2	Fr. M.	60 „	Asthma	0,5	0,113	0,130	0,139	0,126	+ 0,026	1	0,121	0,162	0,148	0,121	+ 0,041
3	Fr. V.	26 „	Lues cerebri	0,25	0,103	0,127	0,161	0,110	+ 0,058	1	0,105	0,111	0,138	0,108	+ 0,033
4	H. R.	46 „	Neurasthenie	0,25	0,166	0,186	0,229	0,160	+ 0,063	1	0,106	0,138	0,145	0,116	+ 0,039
5	Frl. M.	18 „	Hysterie	0,1	0,097	0,162	0,114	0,099	+ 0,065	—	—	—	—	—	—
6	F. Sch.	39 „	Bronchitis	0,1	0,105	0,141	0,136	0,110	+ 0,036	—	—	—	—	—	—
7	Frl N.	24 „	Hysterie	0,05	0,118	0,122	0,187	0,127	+ 0,069	—	—	—	—	—	—
8	Fr. K.	68 „	Hypochondrie	0,05	0,071	0,086	0,099	0,078	+ 0,015	—	—	—	—	—	—
9	Frl. Sch.	24 „	Neurasthenie	0,005	0,080	0,108	0,088	0,081	+ 0,028	—	—	—	—	—	—
10	Ch. D.	13 „	Encephalitis letharg.	0,005	0,090	0,102	0,140	0,100	+ 0,050	—	—	—	—	—	—
11	Fr. B.	42 „	Bronchitis	0,001	0,109	0,175	0,111	0,108	+ 0,026	—	—	—	—	—	—
12	L. T.	43 „	Nephrose	0,001	0,062	0,110	0,099	0,068	+ 0,048	—	—	—	—	—	—
13	Frl. H	24 „	Gravidität M. III	0,005	0,092	0,102	0,142	0,108	+ 0,050	—	—	—	—	—	—
14	Frl. G.	25 „	Gravidität M. III	0,005	0,087	0,137	0,087	0,084	+ 0,050	—	—	—	—	—	—

die Werte der Erhöhung zwischen 0,01 und 0,095 %, auch hier war die Wirkung meist nach 30 Minuten wieder vorüber. Die geringste, noch wirksame subcutane Dosis war 0,1 mg.

Auf Grund seiner Untersuchungen kommt *Billigheimer* zu dem Schluß, daß die Glykämie nach subcutaner Injektion von 1—2 mg unabhängig von der Serumkonzentration ist und als Ausdruck der Reizbarkeit der die Leber versorgenden sympathischen Nerven und der Leberzellen gegen Adrenalin aufzufassen wäre. Die glykosurische Wirkung des Adrenalins spielt im nüchternen Zustand keine Rolle, sie ist weitgehend abhängig von der Ernährung insbesondere von der gleichzeitigen Traubenzuckeraufnahme. *Jörger* fand bei seinen 34 Patienten nach subcutaner Injektion 4 mal Glykosurie und *Brösamlen* bei 35 Patienten 4 mal. *Schulz* und ich beobachteten dieselbe nach subcutaner Injektion 2 mal in 121 Fällen. *Achard, Ribot* und *Binet* sahen eine stärkere Blutzuckererhöhung nach Traubenzucker- und Adrenalininjektion als nur nach Traubenzuckerinjektion. *Jörger* sowie *Brösamlen* behaupten, die Adrenalinglykosurie erreiche nach einer Stunde ihren Höhepunkt, dem widersprechen aber unsere Versuche. *Jörger* beobachtete bei Basedowkranken im allgemeinen eine größere Blutzuckererhöhung als bei Gesunden, unser Fall von Basedow blieb mit einer solchen um 0,034 % weit hinter dem Durchschnitt zurück. *Jörger* stellte bei drei Diabetikern zunächst eine Erniedrigung des Blutzuckergehaltes und daran anschließend eine Zunahme desselben fest. Bei unsern 5 Diabetikern fanden wir dagegen eine Durchnittserhöhung um 0,07 %, welche weit über dem Mittel liegt. Nach *Brösamlen* zeigt die Adrenalinglykosurie beim Diabetiker kein einheitliches Verhalten, z. T. einen geringen Anstieg zuweilen nach vorherigem Abfall, z. T. einen stärkeren als beim Gesunden.

Bei 2 Graviden im 3. Monat (Fall 13 und 14), wie auch bei drei weiteren im 7. und 8. Monat untersuchten Schwangeren lag die nach Dosen von 0,005 und 0,001 mg Adrenalin intravenös eintretende Hyperglykämie über dem Durchschnitt. Es dürfte sich lohnen, der Frage nachzugehen, ob diese Blutzuckerhöhung als Frühsymptom der Schwangerschaft herangezogen werden kann, wie ja in letzter Zeit *Seitz* und *Jeß* eine Glykosurie nach Darreichung von 100 g Traubenzucker ohne Adrenalin und *Roubitschek* eine solche nach 10 g Traubenzucker und Injektion von 1 ccm Adrenalin als Frühsymptom der Gravidität auffassen. In neuester Zeit fand *Küstner* eine Glykosurie nach Dextrose auch bei Frauen während der Menses, damit dürfte allerdings die Glykosurie als Frühsymptom der Schwangerschaft an Wert einbüßen (s. Tabelle V).

Das Adrenalin verursacht bei allen drei Applikationsarten gewöhnlich einen starken Anstieg der Bluttrockensubstanz, er findet



Tabelle V.

Das Verhalten der Bluttrockensubstanz nach verschiedener Anwendung des Adrenalins.

Fall	Name	Alter	Erkrankung	Intravenöse Injektion						Subcutane Injektion					
				Dosis mg	vor Injektion	nach Injektion 5 Minuten	nach Injektion 15 Minuten	nach Injektion 30 Minuten	Veränderung	Dosis mg	vor Injektion	nach Injektion 5 Minuten	nach Injektion 15 Minuten	nach Injektion 30 Minuten	Veränderung
1	Frl. L.	21 J.	Go. Arthritis	0,5	21,4	22,0	25,4	23,2	+ 4,0	1	19,2	19,1	18,8	18,0	− 1,2
2	Fr. M.	60 „	Asthma	0,5	17,0	18,4	19,0	18,2	+ 2,0	1	16,9	17,7	17,2	17,7	+ 0,8
3	Fr. V.	26 „	Lues cerebri	0,25	20,0	20,0	20,9	20,0	+ 0,9	1	20,4	20,9	21,7	20,0	+ 1,3
4	Herr R.	26 „	Neurasthenie	0,25	20,3	21,8	22,3	20,0	+ 2,0	1	22,7	23,6	24,4	23,0	+ 1,7
5	Frl. M.	18 „	Hysterie	0,1	17,6	18,2	17,8	17,6	+ 0,6	—	—	—	—	—	—
6	Frau Sch.	39 „	Bronchitis	0,1	18,9	18,3	19,6	19,1	+ 0,7	—	—	—	—	—	—
7	Frau N.	24 „	Hysterie	0,05	20,8	21,4	20,1	20,1	+ 0,6	—	—	—	—	—	—
8	Frau K.	68 „	Hyperchondrie	0,05	21,2	21,9	21,8	21,4	+ 0,7	—	—	—	—	—	—
9	Frl. Sch.	24 „	Neurasthenie	0,005	21,2	21,6	21,8	21,5	+ 0,6	—	—	—	—	—	—
10	Ch. D.	13 „	Encephalitis letharg.	0,005	20,3	21,1	20,8	21,4	+ 0,8	—	—	—	—	—	—
11	Frl. K.	42 „	Bronchitis	0,001	21,0	21,2	20,1	21,1	+ 0,2	—	—	—	—	—	—
12	L. D.	13 „	Nephrose	0,001	16,2	17,2	16,5	17,0	+ 1,0	—	—	—	—	—	—
13	Frl. H.	24 „	Gravidität 3. Monat	0,005	19,7	20,2	20,7	20,7	+ 1,0	—	—	—	—	—	—
14	Frl. G.	25 „	Gravidität 3 Monat	0,001	20,1	19,9	20,2	20,0	− 0,1	—	—	—	—	—	—

sich regelmäßig bei der intravenösen Anwendung, wurde bei der subcutanen in 2 von 30 Fällen vermißt, in denen ich eine Verminderung um 1,2 resp. 1,1 % (gon. Arthritis und Hysterie) beobachtete. Die Bluttrockensubstanz steigt jedoch nicht mit der Dosis. Die kleinste von mir intravenös injizierte Menge von 0,001 mg hatte noch eine deutliche Vermehrung zur Folge. Dieselbe schwankte bei der intravenösen Anwendung zwischen 0,1 und 7,2 %. Meistens erreichte sie ihren Höhepunkt nach der 15. Minute, nur in seltenen Fällen schon nach der 5. Minute oder erst nach der 30. Minute. Nach einer halben Stunde ist die Wirkung des Adrenalins auf die Trockensubstanz gewöhnlich schon abgelaufen oder doch im Abklingen begriffen. Nach subcutaner Injektion schwankt die Erhöhung der Trockensubstanz zwischen 0,3 und 8,0 %. In den *Schulz*schen und meinen Versuchen entspricht ein starkes Ansteigen durchaus nicht einer gleichen Erhöhung des Blutzuckers. Für die Erhöhung der Bluttrockensubstanz ist also der Blutzuckergehalt nicht allein, wenn auch in erster Linie entscheidend, dafür werden noch die Leukocyten in Frage kommen und wohl auch z. T. die Vermehrung des Salzgehaltes und Zunahme der Eiweißkonzentration (s. u.). In den beiden oben angeführten Fällen mit Abfall der Trockensubstanz, erfuhren die Leukocyten einen Anstieg um ca. 2000 und der Blutzucker einen solchen um etwa 0,05 %.

Nach *Falta*, *Rudinger* und *Bertelli* steigt das spezifische Gewicht des Blutes nach Adrenalin. Ich selbst habe solche Bestimmungen nicht vorgenommen, doch sind diese Angaben nach meinen Trockensubstanzbestimmungen verständlich. *Billigheimer* fand ebenfalls insofern eine Wirkung des Adrenalins auf die Blutkonzentration, als im allgemeinen der Eiweißprozentgehalt eine geringe Steigerung bis etwas über eine Stunde nach der subcutanen Injektion aufwies. Diese Bluteindickung erklärt er durch Auspressung von Plasma infolge der Blutdrucksteigerung; seltener findet sich eine Konzentrationsabnahme, die erklärt wird entweder durch Blutdrucksenkung und Rückfiltration, durch Abdichtung der Capillarendothelien gegen Flüssigkeit oder durch Erhöhung des Quellungsdruckes der gelösten Eiweißkörper. *Donath* gelang es durch Zufuhr von mäßigen Mengen physiologischer Kochsalzlösung bei gleichzeitiger Adrenalininjektion den Bluttrockenrückstand herabzusetzen, was ohne letztere nicht gelingt. Damit dürfte wohl die Auffassung von *Billigheimer* und *Donath* zu Recht bestehen (s. Tabelle VI).

Die Veränderung des Kochsalzgehaltes des Blutes nach intravenöser Injektion von Adrenalin habe ich in 20 Fällen untersucht. Bei sämtlichen Patienten beobachtete ich eine, wenn auch nur geringe Steigerung des Kochsalzgehaltes. Dieselbe erreichte ihren



Tabelle VI.

Veränderungen des Blutkochsalzgehaltes nach intravenöser Adrenalininjektion.

Fall	Name	Alter	Erkrankung	Dosis	Vor Injkt.	Nach Injektion 5 Minuten	15 Minuten	20 Minuten	Veränderung
1	Frau K.	42 J.	Rheumatismus	0,001	0,54	0,57	0,50	0,51	+ 0,03
2	Frl. K.	42 „	Chron. Bronch.	0,005	0,51	0,51	0,55	0,52	+ 0,04
3	Frau Kn.	62 „	Hypochondrie	0,05	0,52	0,55	0,50	0,53	+ 0,03
4	Frau S.	37 „	Gravid. Mens. II	0,1	0,52	0,56	0,54	0,50	+ 0,04

Höhepunkt meist um die 15. Minute und war nach 30 Minuten im Abklingen. Sie lag zwischen 0,02 und 0,08%, ging aber mit der Dosis nicht parallel. Ich will darauf hinweisen, daß *Falta* bei hungernden Hunden mit der Steigerung der Stickstoffausscheidung auch regelmäßig eine enorme stärkere Salzausscheidung fand. Diese Störung des Salzstoffwechsels verlief unabhängig von denen des Kohlenhydratstoffwechsels. *Frey* beobachtete dagegen eine Hemmung der Kochsalzausscheidung.

Hinsichtlich der Wirkung des Adrenalins auf die Zahl der roten Blutkörperchen fasse ich mich kurz, da Herr cand. med. *Hornig* über seine am hiesigen Krankenhaus angestellten Untersuchungen später ausführlicher berichten wird. Die roten Blutkörperchen zeigten sich bei Blutentnahme mittels tiefen Einstichs in das Ohrläppchen nach subcutaner wie intravenöser Injektion von 0,5—0,1 mg abwärts in allen Fällen beträchtlich vermehrt, bis um 2000000. Sie erreichten bei beiden Einverleibungsarten ihr Maximum um die 5. Minute p. I., während sie sich nach 20 Minuten bereits wieder ihrem Ausgangswert näherten. Auffallende Unterschiede in dem Grade der Vermehrung nach den verschiedenen Einspritzungsarten, sowie auch nach verschiedener Art der Blutentnahme (aus Ohrläppchen, Fingerbeere, Cubitalvene oder Radialarterie) konnten nicht festgestellt werden. Wir befinden uns hiermit im Widerspruch zu *Heß*, der nur eine Vermehrung im arteriellen Blut fand. Diese Frage muß noch weiter geklärt werden (s. Tabelle VII).

Stets fanden wir eine beträchtliche Vermehrung der weißen Blutkörperchen, am ausgesprochensten nach der intravenösen Injektion, bis zu der geringen Dosis von 0,001 mg Suprarenin herab. Sie schwankt dabei zwischen 600 und 7900. Meist wurde die höchste Leukocytenzahl nach 15 Minuten gefunden, nur 2 Patienten zeigten diese Erhöhung erst nach 25 Minuten. Nach subcutaner Einspritzung liegen die Erhöhungen zwischen 300 und 23400, letztere Zahl wurde bei einer Patientin gefunden, bei der wir auch die stärkste Vermehrung der Bluttrockensubstanz nachwiesen (Ischias). 7 mal war der Höhepunkt der Leukocytenzahl erst nach 25 Minuten erreicht, bei den

Tabelle VII.

Das Verhalten des Blutbildes nach verschiedener Anwendung des Adrenalins.

Fall 1. Frl. L., 21 Jahre alt, Go. Arthritis.

1. *0,5 mg Suprarenin intravenös.* 2. *1,0 Suprarenin subcutan.*

	Vor	Nach Injektion 15′	25′	Veränderung	Vor	Nach Injektion 15½′	25′	Veränderung
Leukocyten	7500	14900	14800	+ 7400	7800	8400	10400	+ 2600
	%	%	%	%	%	%	%	%
a) neutrophile	56	32	66,5	− 24	62,5	47,5	37,5	− 25
b) eosinophile	3,5	4	3,5	+ 0,5	3	3,5	—	+ 0,5
c) Lymphocyten	37,5	59	29	+ 21,5	31	47,5	52,5	+ 21,5
d) mononucleäre	3,5	4,5	—	+ 1	3,5	1,5	10	+ 6

Fall 2. Frau V., 26 Jahre alt, Lues cerebri.

1. *0,25 mg Suprarenin intravenös.* 2. *1,0 mg Suprarenin subcutan.*

	Vor	Nach Injektion 15′	25′	Veränderung	Vor	Nach Injektion 15½′	25′	Veränderung
Leukocyten	7300	12900	10100	+ 5600	7300	10000	10300	+ 3000
	%	%	%	%	%	%	%	%
a) neutrophile	77	54	68	− 23	57	59	69	− 8
b) eosinophile	0	0	0	0	2	2	4	+ 2
c) Lymphocyten	18	44	28	+ 26	23	39	25	+ 16
d) mononucleäre	5	2	4	− 3	3	1	0	− 3

Fall 3. Frl. D., 21 Jahre alt, Obstipatio. *1,0 mg Suprarenin subcutan.*

	Vor	Nach Injektion 15′	25′	Veränderung	Vor	Nach Injektion 15½′	25′	Veränderung
Leukocyten					9000	12800	8800	+ 3800
					%	%	%	%
a) neutrophile					61	48	55	− 13
b) eosinophile					2	6	6	+ 4
c) Lymphocyten					31	38	35	+ 7
d) mononucleäre					6	4	3	− 3

Fall 4. Frl. M., Hysterie und Obstipation.

0,5 mg Suprarenin intravenös.

	Vor Injektion	Nach Injektion 15 Min.	25 Min.	Veränderung
Leukocyten	8100	12300	7900	+ 1700
	%	%	%	%
a) neutrophile	69	55	68	− 14
b) eosinophile	1	2	1	+ 1
c) Lymphocyten	25	39	26	+ 14
d) mononucleäre	2	1	1	− 1

Fall 5. Fr. K., 68 Jahre, Hypochondrie.

0,05 mg Suprarenin intravenös.

	Vor Injektion	Nach Injektion 15 Min.	25 Min.	Veränderung
Leukocyten	5000	6700	5800	+ 1700
	%	%	%	%
a) neutrophile	73	54	67	− 19
b) eosinophile	1	1	5	+ 4
c) Lymphocyten	24	41	24	+ 19
d) mononucleäre	—	1	—	+ 1

Fall 6. Fr. K., 48 Jahre, Neurasthenie.

0,005 mg Suprarenin intravenös.

	Vor Injektion	Nach Injektion 15 Min.	25 Min.	Veränderung
Leukocyten	11600	12700	11900	+ 1100
	%	%	%	%
a) neutrophile	77	79	78	+ 2
b) eosinophile	1	1	—	— 0
c) Lymphocyten	21	19	22	— 2
d) mononucleäre	1	1	—	— 0

Fall 7. Fr. S., 30 Jahre alt, Gravidität, II. Monat.

0,005 mg Suprarenin intravenös.

Leukocyten	5900	6100	6000	+ 200
	%	%	%	%
a) neutrophile	71	72	70	+ 1
b) eosinophile	2	1	1	— 1
c) Lymphocyten	26	23	23	— 3
d) mononucleäre	1	3	3	+ 3

Fall 8. Fr. Sch., 24 Jahre alt, Neurasthenie.

0,005 mg Suprarenin intravenös.

Leukocyten	8700	10400	9200	+ 1700
	%	%	%	%
a) neutrophile	68	52	69	— 16
b) eosinophile	2	3	2	+ 1
c) Lymphocyten	26	41	27	+ 15
d) mononucleäre	1	1	—	0

Fall 9. Fr. S., 40 Jahre alt, Hysterie.

0,001 mg Suprarenin intravenös.

Leukocyten	6300	9500	7800	+ 3200
	%	%	%	%
a) neutrophile	72	58	67	— 14
b) eosinophile	1	3	2	+ 2
c) Lymphocyten	23	36	29	+ 13
d) mononucleäre	4	3	2	— 2

Fall 10. L. T., 13 Jahre alt, Nephrose.

0,001 mg Suprarenin intravenös.

Leukocyten	6700	10000	8900	+ 3300
	%	%	%	%
a) neutrophile	63	58	65	— 5
b) eosinophile	1	1	1	0
c) Lymphocyten	31	39	31	+ 8
d) mononucleäre	5	1	2	— 4

übrigen Patienten war er bereits nach 25 Minuten überschritten. Vergleichen wir diese Tabelle mit derjenigen der Blutdrucksteigerung, so haben wir in der Erhöhung der Leukocytenzahl bei der subcutanen Einverleibung eine beständigere Reaktion auf Adrenalin, als es die Druckerhöhung ist; bei der intravenösen sind sie gleich.

Was nun die verschiedenen Formen der Leukocyten anbelangt, so nahmen die Neutrophilen erheblich ab, und zwar nach der intravenösen Injektion gewöhnlich stärker als nach der subcutanen. Nur in 2 Fällen fand ich nach intravenöser Anwendung von 0,005 mg eine Zunahme derselben um 1 resp. 2%, und zwar bei einer Neurasthenie und bei einer Gravidität. Die Abnahme der Neutrophilen ist am stärksten 15 Minuten nachher. Nach der subcutanen Einspritzung schwankt sie zwischen 4 und 40%. Eine an Basedow erkrankte Patientin reagierte dabei überhaupt nicht, und bei einer Melancholikerin fand *Schulz* nach subcutaner Injektion eine Vermehrung um 9%. Als Ausgleich für die Verminderung der Neutrophilen finden wir eine Zunahme der Eosinophilen und Lymphocyten. Die der ersteren ist am stärksten bei der subcutanen, bedeutend schwächer bei der intravenösen und intramuskulären Anwendung. In einem Falle von Lues cerebri blieb die Reaktion der Eosinophilen auf alle drei Applikationsarten aus, bei allen anderen Patienten fehlte dieselbe immer nur bei einer. Nach intravenöser Injektion liegt die Vermehrung der Eosinophilen zwischen 0,5 und 6%. Dreimal ist die Zahl derselben unverändert und zwar bei 1 Nephrose, 1 Neurasthenie, 1 Lues cerebri und 2mal sogar verringert (Adipositas bei 0,25 mg und gon. Arthritis bei 0,005 mg Suprarenin). In den meisten Fällen finden wir die höchsten Zahlen derselben nach 15 Minuten. Von 25 Patienten zeigten bei der subcutanen Einspritzung 17 eine Vermehrung der Eosinophilen; dieselbe schwankt zwischen 1 und 8%. 4 Fälle reagierten überhaupt nicht (1 Neurosis ventriculi, 2 Dem. praec., 1 Mitralinsuffizienz), andere 4 wiesen eine Verringerung der Eosinophilen auf (1 Neurasthenie, 1 Gastroptose, 1 senile Demenz, 1 Lues).

Nach allen drei Applikationsarten finden wir gewöhnlich eine Zunahme der Lymphocyten. Von 30 Patienten reagierten 25 nach intravenöser Einspritzung mit einer zwischen 4 und 37% liegenden Vermehrung, die ihren Höhepunkt meistens nach 15 Minuten erreichte. 5 Kranke (1 Gravidität, 1 Neurasthenie, 2 Hysterie, 1 Dement. sen.), zeigten eine Verminderung von 2—7%. Die Höhe der Dosis spielte dabei keine Rolle. Nach subcutaner Injektion trat in allen 25 Fällen eine Vermehrung der Lymphocyten ein, die zwischen 2,5 und 40% schwankte. Meistens war der Anstieg schon nach 25 Minuten vorüber, wenn auch der Ausgangspunkt öfters noch nicht wieder erreicht war.



Das Verhalten der Mononucleären scheint nach Adrenalininjektion nicht einheitlich zu sein. Nicht einmal dieselben Individuen reagieren gleichmäßig bei den verschiedenen Applikationsarten. Nach intravenöser Darreichung zeigten die Mononucleären unter 25 Fällen 10 mal eine Erhöhung, 5 mal fehlte jede Veränderung und 10 mal trat eine Verminderung ein. Und zwar zeigte sich sowohl die Erhöhung als auch die Verminderung ganz unregelmäßig bald nach 15, bald nach 25 Minuten. Die Zahlenunterschiede waren in beiden Richtungen nicht groß und liegen fast im Bereich der Fehlergrenze. Nach der subcutanen Injektion waren die Zahlen der Mononucleären 15 mal vermindert und 10 mal vermehrt unter 25 Fällen.

Billigheimer kommt ebenso wie wir zu dem Schluß, daß die Veränderung des weißen Blutbildes das konstanteste Symptom ist, während *Falta, Newburg* und *Nobel* allerdings nach subcutaner Injektion häufiger eine Veränderung des Blutdruckes beobachtet haben wollen. Und zwar ist nach *Billigheimer* typisch eine absolute und relative Lymphocytose in der ersten Phase und Steigen der polymorphkernigen Zellen in der zweiten, ferner Neigung der Eosinophilen zur Verminderung. *Walterhöfer* sah eine rasch einsetzende und rasch abklingende Leukocytenvermehrung sowohl nach subcutaner als auch nach intravenöser Injektion, an welcher Leukocyten und Lymphocyten beteiligt sind. *Hatiegan* stellte eine starke Leukocytenvermehrung eine Stunde nach der Einspritzung fest, desgleichen *Rosenow* bei allen 9 Patienten eine beträchtliche Erhöhung der gesamten Leukocyten. Auch bei Kindern und Säuglingen fand *Grimm* eine schnell ansteigende Leukocytose. Nach *Falta, Rudinger* und *Bertelli* sind an der Leukocytose die polynucleären und neutrophilen Zellen überwiegend beteiligt. Ebenso wie *Billigheimer* und *Wollenberg* sahen auch *Falta, Rudinger* und *Bertelli* die Eosinophilen sich verringern. Nach *Hatiegan* verschiebt sich die relative Zahl der Neutrophilen zugunsten der Lymphocyten. *Frey* beobachtete ein Konstantbleiben oder gar Sinken der absoluten Zahl der Neutrophilen in den ersten 30 Minuten und einen raschen Anstieg der relativen wie absoluten Lymphocytenwerte, ebenso auch *Grimm*. Dabei sank die Zahl der Neutrophilen relativ, absolut stieg sie etwas an oder blieb unverändert, was sich aber mit meinen Beobachtungen nicht deckt und wohl bedingt ist durch die Applikationsart. *Frey* und *Hagemann* sehen als Ursache der Adrenalinlymphocytose eine mechanische Mobilisierung lymphocytärer Elemente an, vor allen Dingen in der Milz, wobei das Adrenalin auf die glatte Muskulatur der Kapsel, Trabeckel und Gefäße wirken soll. Sie empfehlen daher die Adrenalininjektion zur Funktionsprüfung der Milz. *Schenk* und *Nägeli* erklären die Vermehrung zur

Hauptsache durch eine plötzlich zustandegekommene Verstärkung des Blutkreislaufs. Nach *Friedberg* soll es sich bei der Wirkung des Adrenalins nicht um den Ausdruck einer Erregung der spezifischen Angriffspunkte, sondern vielmehr um eine allgemeine Reaktionsweise des Organismus, speziell des Komplementes und der lymphatischen Organe auf irgendwelche unspezifischen Insulte handeln. *Friedberg* denkt an chemotaktisch wirkende Kräfte. *Walterhöfer* meint mit Recht, der Lymphocytose sei zu große Bedeutung beigelegt worden. Das Hauptgewicht bei der Veränderung der weißen Blutzellen durch Adrenalin liegt in der absoluten Zunahme der Gesamtzahl der Leukocyten. Er hat im Tierversuch nachgewiesen, daß diese Leukocytose nicht auf einer ungleichmäßigen Verteilung, sondern auf einer Vermehrung der weißen Zellen im Blut beruht. Die Erscheinungen folgen den für Leukocytose geltenden Gesetzen: Intensität und Dauer des Reizes einerseits, Anspruchsfähigkeit der blutbildenden Organe anderseits seien die Faktoren, von denen die Veränderungen des weißen Blutbildes nach Adrenalin abhängen. Auch das Verhalten der Lymphocyten müsse auf den funktionellen Zustand des gesamten lymphatischen Apparates zurückgeführt werden.

An Nebenwirkungen der Adrenalineinspritzungen, die naturgemäß bei der intravenösen stärker sind als bei der subcutanen, habe ich folgendes beobachtet: Unter 92 Fällen sah ich 2 mal einen schnell vorübergehenden Kollaps nach 0,2 resp. 0,5 mg intravenös. Bei einem 60jährigen Patienten mit Angina pectoris trat bei 0,3 mg intravenös eine kurz dauernde Hämoptöe auf. Bei Leuten mit Herz- und Gefäßerkrankungen ist also äußerste Vorsicht in der Dosierung des Adrenalins geboten. Einmal beobachtete ich bei 0,2 mg Erbrechen. Kopfschmerzen, Blässe und Schwindelgefühl trat regelmäßig bei allen höheren intravenösen Gaben als 0,1 mg ein, selbst bei dieser letzten Dosis sah ich sie bei 28 von 30 Patienten noch. Die Blässe des Gesichtes ging dann in eine tiefe Rötung über. Diese Nebenwirkung überdauerte zuweilen die übrigen Adrenalinwirkungen. Ja selbst bei Dosen von 0,0075 mg und 0,01 und 0,025 mg sah ich sie je einmal auftreten. Bei den kleineren Dosen fehlten sie, obwohl bei diesen Blutdrucksteigerung usw. als Ausdruck einer Adrenalinwirkung nachweisbar war. Bei subcutaner Verabreichung von 0,3 mg und weniger traten obige Erscheinungen nie auf, wohl aber bei höheren Dosen. Diese Nebenerscheinungen führe ich auf den hochgradigen, durch Adrenalin hervorgerufenen Spasmus der Gehirn- resp. Gesichtsgefäße zurück. Die in 10% der Fälle auftretenden Nierenschmerzen dürften als Ausdruck einer starken Kontraktion der Nierengefäße angesehen werden. Bei 9

von 30 Patienten mit 0,1 mg intravenös beobachtete ich Tremor der Hände, für den man vorläufig keine sichere Erklärung hat 13 dieser letzteren Kranken zeigten auch erhöhte Dermographie. Bei 5 derselben trat auch eine respiratorische Pulsarhythmie auf, wohl infolge Beeinflussung des Vaguszentrums. Ebenso klagten diese 30 Patienten über lästiges Herzklopfen.

Endlich habe ich auch noch versucht, ob Adrenalin bei rectaler Applikation wirkt, und zwar wurden 1—12 ccm Suprarenin in Form eines Klysmas verabreicht. Auch bei den großen Dosen von 10—12 mg sah ich keinerlei Adrenalinwirkung, Blutdruck und Pulsfrequenz blieben unverändert. Ich schließe daraus, daß das Adrenalin bei rectaler Einverleibung überhaupt nicht oder nur ganz langsam resorbiert wird, so daß es keine augenfällige Wirkung zeigen kann oder daß es bereits im Darm eine Zersetzung erfährt. Es folgt für mich hieraus, daß es vollständig zwecklos ist, etwa Tropfeinläufen Adrenalin zuzusetzen. *Löwe* hat bekanntlich auch bei der peroralen Darreichung des Adrenalins keinerlei Wirkung gesehen.

Zusammenfassung.

Nach der intravenösen Adrenalininjektion trat stets mit einer Ausnahme eine Blutdrucksteigerung ein mit nachfolgendem Absinken, bei höheren Dosen selbst unter den Ausgangswert. Die kleinste sicher wirksame Dosis war 0,005 mg; 67% der Fälle reagierten sogar noch auf 0,001 mg. Die subcutane Einspritzung rief in 94% ebenfalls eine Druckerhöhung hervor, die zwischen 15 und 20 Minuten ihre Höhe erreichte und nach 30 Minuten abgesunken war. Bei 6% trat zunächst eine Blutdrucksenkung ein, auf die, aber auch nicht immer, eine Steigerung folgte. Die kleinste wirksame Gabe betrug 0,1 mg.

Atropin oder Papaverin mit Adrenalin gleichzeitig gegeben bewirken eine beträchtlichere Blutdruckerhöhung als Adrenalin allein.

Der Puls zeigte nach intravenöser Einverleibung und zwar sofort in 94% der Fälle eine Zunahme, in 6% eine Abnahme und in einem Fall keine Veränderung. Geringste wirksame Dosis 0,001 mg. Nach der subcutanen Injektion beobachtete ich in 93% eine Vermehrung, in 7% eine Verminderung. Geringste sicher wirksame Menge 0,5 mg.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Atropin und Papaverin steigt die Pulszahl erheblich an.

Die Atmung nahm nach der intravenösen Einspritzung in 80% bis zu 28 Atemzügen zu, in 20% trat eine Verminderung ein. 0,005 mg wirkten noch deutlich. Über den Einfluß bei subcutaner Anwendung besitze ich selbst keine Beobachtungen.

Der Blutzucker zeigte stets eine Zunahme um 0,004 bis 0,113 % bei der intravenösen Einverleibung, selbst noch bei 0,001 mg; nach der subcutanen um 0,01 bis 0,095 %, geringste wirksame Menge 0,1 mg.

Glykosurie beobachtete ich nur nach subcutaner Injektion und zwar in 4 % der Fälle.

Ebenso nahm nach der intravenösen Darreichung die Bluttrockensubstanz in 94 % der Beobachtungen um 0,1 bis 7,2 % zu, selbst bis 0,001 mg abwärts; nach der subcutanen blieb sie in 7 % aus. Die Vermehrung betrug in den übrigen Fällen 0,3 bis 8,0 %.

Die Vermehrung der Bluttrockensubstanz wird durch Auspressung von Plasma aus den Gefäßen erklärt.

Der Kochsalzgehalt stieg nach intravenöser Injektion stets an um 0,02 bis 0,08 %; nach subcutaner wurde nicht darauf untersucht.

Die roten und weißen Blutkörperchen nahmen nach der subcutanen und intravenösen Injektion zu, ein deutlicher Unterschied trat hier nicht zutage.

Die Neutrophilen zeigten in 96 % der Fälle eine Abnahme, die bei der intravenösen Einverleibung deutlicher war als bei der subcutanen; bei letzterer wurde in 94 % eine Abnahme gefunden, einmal eine Zunahme und einmal ein Gleichbleiben.

Die Eosinophilen wiesen sowohl nach der intravenösen als auch nach der subcutanen Injektion in 90 % resp. 68 % eine Zunahme auf, in den übrigen Fällen trat entweder keine Veränderung oder eine Verminderung ein.

Die Lymphocyten nahmen nach der subcutanen Einspritzung stets zu, dagegen bei der intravenösen nur in 85 % der Fälle, in den übrigen 15 % zeigte sich eine Verminderung.

Die Mononucleären zeigten sowohl nach der subcutanen wie intravenösen Einverleibung in 40 % eine Vermehrung, in 60 % resp. 40 % eine Verminderung, in den übrigen Fällen trat eine Veränderung nicht auf.

In der Erhöhung der Leukocytenzahl haben wir bei der subcutanen Anwendung eine beständigere Reaktion auf Adrenalin, als in der Blutdrucksteigerung und Pulsfrequenzvermehrung, bei der intravenösen sind sie gleich.

Rectale Einverleibung des Adrenalins bewirkt keine Reaktion. Zusatz von Adrenalin zu Tropfeinläufen ist daher zwecklos.

Nebenerscheinungen lassen sich durch richtige Wahl der Dosis auch bei der intravenösen Einspritzung vermeiden, bei dieser sind sie selbstverständlich stürmischer als bei der subcutanen.

Die Verschiedenheit in der Wirkung des Adrenalins je nach dem Wege der Einverleibung ist nur durch örtliche Änderungen in den Resorptionsverhältnissen zu erklären.



In einer nach Fertigstellung dieser Arbeit erschienenen Veröffentlichung kommt *Fornet* zu dem Schluß, daß der Effekt einer genau dosierten Adrenalinmenge nur bei der intravenösen Injektion sicher zu bestimmen ist. Dabei ist die Höhe der Blutdrucksteigerung nur in Beziehung mit ihrer Dauer verwertbar. *Fornet* steht also auf Grund seiner Untersuchungen auf demselben Standpunkt, wie ich auf Grund meiner.

Literaturverzeichnis.

Achard, Ribot und *Binet,* Congr. Zentrbl. f. inn. Med. **21**, 312. — *Amberg* nach *Bauer.* — *Arnstein* und *Schlesinger,* Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 44. — *Bauer,* Deutsch. Arch. f. klin. Med. **107**, 39. 1912; Deutsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 44, S. 1217. — *Bayer* nach *Bauer.* — *Biedl* und *Reiner* nach *Bauer.* — *Billigheimer,* Deutsch. Arch. f. klin. Med. **136**, H. 1 u. 2, S. 1. 1921; Arch. f. exp. Pathol. und Pharmak. **88,** H. 3 u. **4**, S. 172. 1912. — *Brösamlen,* Deutsch. Arch. f. klin. Med. **137**, 299. — *Csépai,* Wien. klin. Wochenschr. Jg. 34, Nr. 16, S. 186. 1921; Deutsch. med. Wochenschr., Nr. 33, S. 953. 1921; Orvosi hetilap. Jg. 65, Nr. 33, S. 289. 1921. — *Donath,* Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. **77**, H. 1 u. 2. 1914. — *Dresel,* Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. **22**, H. 1, S. 34. 1921. — *Eppinger* und *Heß,* Die Vagatonie, Berlin 1910. — *Falta* und *Kahn,* Zeitschr. f. klin. Med. **74**, 108. 1912. — *Falta, Newburgh, Nobel* und *Rudinger,* Zeitschr. f. klin. Med. **72**, 97. — *Falta, Bertelli* und *Schweeger,* Zeitschr. f. klin. Med. **71**, 23. 1910. — *Fornet,* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **92**, H. 1. S. 165. — *Frey,* Zeitschr. f. ges. exp. Med. **2**, H. 1, S. 38. — *Frey,* Deutsch. Arch. f. klin. Med. **123**, 163. 1917. — *Frey* und *Hagemann,* Zeitschr. f. klin. Med. **92**, H. 4 u. 6, S. 450. 1921. — *Friedberg,* Monatsschr. f. Kinderheilk. **18**, Nr. 5. 1920. — *Fuchs,* Zeitschr f. ges. exp. Med. **10**, 187. — *Grimm,* Jahrb. f. Kinderheilk. **89**, H. 6. — *Hatiegan,* Wien. klin. Wochenschr., 1917, Nr. 49. — *Hering,* Pathol. Physiologie I. Abt., S. 8, Leipzig 1921. — *Heß,* Deutsch Arch. f. klin. Med. **137**, 200. — *Heubner,* Verh. d. deutsch. Naturf. u Ärzte. Nauheim 1920. — *Jörger,* Med. Dissert. Tübingen 1919. — *Kraus* und *Friedenthal,* Verh. d. Kongr. f. inn. Med. S. 23. 1906; Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 38, S. 1709. — *Küstner,* Klin. Wochenschr. 1922, S. 312. — *Langley* nach *Bauer.* — *Löwe,* Zeitschr. f. d. ges exp. Med. **6**, 327. — *Nägeli* Blutkrankh. u. Blutdiagnostik. Berlin 1919. — *Petrén* und *Thorling,* Zeitschr. f. klin. Med. **73**. 1911. — *Platz,* Zeitschr. f. ges. exp. Med. **28**, H. 1—4, S. 81. 1922. — *Porack,* Ref. Kongr. Zentralbl. f. inn. Med. **17**, 292. — *Rosenow,* Arch. f. klin. Med. **127**, H. 1 u. 2, S. 136. 1918; Zeitschr. f. ges. exp. Med. **10**, 333 — *Roubitschek,* Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 5, S. 220. — *Sanguinetti,* Deutsch. med. Wochenschr. S. 1503. 1921. — *Schenk,* Deutsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 43, S. 1192. — *Schiff* und *Eppstein,* Jahrb. f. Kinderheilk **91**, H. 2, S. 128. — *Schittenhelm* und *Schlecht,* Die Ödemkrankh. 1919. — *Schmidt,* Münchn. med Wochenschr. 1914, S. 366. — *Schulz,* Untersuchungen üb. Adrenalin-Wirkungen. Med. Dissert. — Göttingen 1920. — *Szymonowicz* nach *Bauer.* — *Seitz* und *Jeß,* Münchn. med. Wochenschr. 1922, S. 6. — *Verworn* nach *Bauer.* — *Walterhöfer,* Deutsch. Arch. f. klin. Med. **135**, 208. — *Wollenberg,* Zeitschr. f. klin. Med. **92**, H. 1—3, S. 249.



Über Organanalysen bei experimentellem Skorbut der Meerschweinchen nebst einigen Angaben über den Blutbefund.

Von

Dr. Tomoji Iwabuchi (Korea, Japan).

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Wien [Vorstand: Prof. Dr. *C. Pirquet*].)

Mit 4 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 1. Juli 1922.*)

Die Zahl der experimentellen Arbeiten, die sich mit dem Skorbut der Meerschweinchen befassen, mit der Bedeutung der Zufuhr der Vitamine für die Verhütung dieser Erkrankung, ist außerordentlich groß, hingegen liegen nur ganz vereinzelte Stoffwechselversuche vor bei der Barlowschen Krankheit und ganz vereinzelte Organanalysen beim Kinde, welche zur Aufgabe hatten, die Organe bei dieser interessanten Krankheit chemisch zu untersuchen. Organanalysen über den *experimentellen* Skorbut am Meerschweinchen sind bisher überhaupt nicht veröffentlicht worden. Von den neueren klinischen Arbeiten, die sich *mit dem Stoffwechsel* bei der Barlowschen Krankheit befassen, will ich nur die Arbeit von *Lust* und *Klocman* aus dem Jahre 1912 und die Arbeit von *Maria Frank* aus dem Jahre 1920 erwähnen. *Lust* und *Klocman* fanden bei Stoffwechseluntersuchungen, die sie an einem an schwerster Barlowscher Krankheit leidenden Kinde durchgeführt haben, daß der Stoffwechsel des Stickstoffs sich in keinem Stadium der Krankheit von dem gesunder Kinder irgendwie nennenswert unterscheidet. Sehr interessant ist ihre Feststellung, daß der Mineralstoffwechsel (Gesamtasche, Kalk, Phosphor und Chlor) während des floriden Stadiums der Erkrankung im Vergleich zu gesunden Kindern eher *erhöht* als geschädigt bezeichnet werden muß. Sie fanden weiter, daß *im Stadium der Rekonvaleszenz* die erwähnten Mineralstoffe eine stark negative Bilanz aufwiesen und erst nach Wochen sich den normalen Verhältnissen näherten, ohne aber dieses Ziel zu erreichen zu jener Zeit, in der die klinischen Symptome der Krankheit als beendet bezeichnet werden konnten. *Lust* und *Klocman* nehmen an, daß die erwähnten negativen Aschenbilanzen ihr Entstehen einer vermehrten Ausscheidung, wie sie sagen, einer Art Ausschwemmung von totem Material verdanken, das sich während des





floriden Stadiums der Erkrankung angesammelt hat. Sie betonen weiter, daß der Stoffwechsel beim Morbus Barlow in keiner Weise mit dem bei Rachitis vorhandenen Ähnlichkeiten aufweist, ja sogar zu diesem im Gegensatze steht. *Frank* hebt hervor, ebenso wie dies *Lust* und *Klocman* getan haben, daß die von diesen zuerst beobachtete Retention von Aschenbestandteilen in einem früher entwickelten Stadium der Krankheit, ebenso wie die starke Kalkausscheidung im Stadium der Heilung nicht auf Zufälligkeit beruht, sondern wahrscheinlich zum Symptomenkomplex der Barlowschen Krankheit gehört. Es wird für unwahrscheinlich gehalten, daß der Ort der starken Aschenretention das Skelett wäre.

Währenddem die hier angeführten Untersuchungen von *Lust* und *Klocman* sich mit dem Stoffwechsel des barlowkranken Kindes befassen, hatten es *Bahrdt* und *Edelstein* sich zur Aufgabe gemacht, bei einem an der Barlowschen Krankheit *verstorbenen* Kinde eine genaue *Organanalyse* vorzunehmen, speziell die Mineralien zu analysieren. Sie untersuchten nicht nur die wichtigsten Knochensubstanzen, also Kalk und Phosphor, sondern außerdem die Alkalien und analysierten außer dem Knochen auch andere Organe, nämlich Leber, Niere, Muskel und Blut, um etwas über die Wege und den Verbleib etwa fehlender Mineralien zu erfahren. Ähnliche Untersuchungen wurden bei der Rachitis bekanntlich von *Brubacher* und *Stöltzner*, *Aschenheim* und *Kaumheimer* angestellt. Das wichtigste Resultat dieser Untersuchungen besagt, daß bei dem barlowkranken Kinde der Knochen an Trockensubstanz außerordentlich verarmt war. Sie fanden in dem Barlow-Knochen nur halb soviel Trockensubstanz wie normal. Die Verminderung der Trockensubstanz geht zum größten Teil auf Kosten einer Ascheverminderung. Die Asche bildet nach den Untersuchungen von *Bahrdt* und *Edelstein* beim barlowkranken Kinde weniger als die Hälfte der Trockensubstanz, beim normalen viel mehr als die Hälfte. Sie fanden weiter eine gleichsinnige Verminderung des Kalk- und Phosphorgehaltes, auf frische Substanz bezogen nur etwa $^1/_3$—$^1/_5$ der normalen Kalkwerte und etwa $^1/_4$—$^1/_5$ der normalen Phosphorwerte. Sie beobachteten, daß die chemischen Analysen von Calcium und Phosphor im Knochen bei dem barlowkranken Kinde ähnliche Mineralzusammensetzung zeigte wie bei der Rachitis, ohne natürlich eine ätiologische Verwandtschaft zwischen Barlow und Rachitis betonen zu wollen. In ihren Resultaten stehen *Bahrdt* und *Edelstein* im Gegensatz zu den Befunden im Stoffwechselversuche von *Lust* und *Klocman*. Die Analyse der inneren Organe und des Blutes ergab, daß große auffallende Abweichungen in den visceralen Organen nicht festzustellen waren außer einer gewissen Kalkverarmung der Muskeln. Namentlich



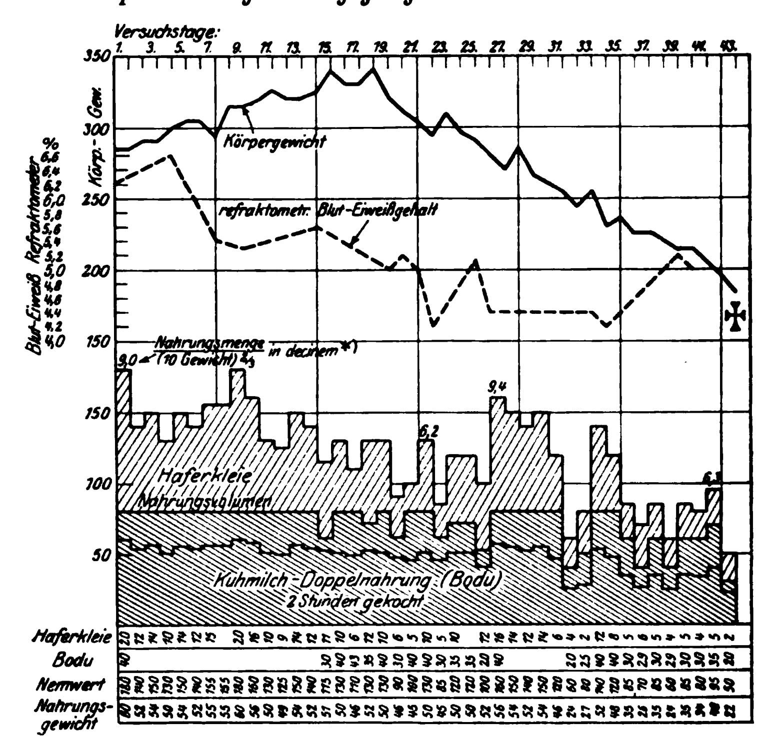
erwies sich auch der Phosphorgehalt als normal. Die Muskeln unterschieden sich von normalen durch eine deutliche Kalkverarmung, die bei Leber und Niere fehlte. Die genannten Autoren konnten in den Barlow-Muskeln trotz genügenden Analysenmaterials kein Kalk bestimmen. Der Phosphor wurde in allen inneren Organen in normaler Quantität gefunden, auch im Muskel. Im Blut wurden keine Kalk- und Phosphorbestimmungen vorgenommen, da zu wenig Material vorhanden war. Kalium und Natrium waren im Blute normal.

In Japan hat sich infolge der Zunahme der künstlichen Ernährung die Barlowsche Krankheit immer mehr verbreitet. Diese Tatsache hat mich bewogen, mich mit der Barlowschen Krankheit intensiver zu befassen und zunächst die Nebennierenveränderungen beim experimentellen Skorbut zu studieren. Weiterhin habe ich mein Interesse den chemischen Veränderungen der Organe zugewendet, wobei ich erstaunt war, feststellen zu können, daß experimentelle Arbeiten nach dieser Richtung noch nicht vorliegen. Die Versuche, welche Verfasser an der Wiener Universitäts-Kinderklinik vornahm, erstrecken sich auf Beobachtungen über die Veränderung des Blutes am lebenden Tier, sowie auf die Untersuchung der Organe des toten Tieres. Es wurden insgesamt 23 Meerschweinchen für diese Versuche verwendet, und zwar wurden 12 Meerschweinchen vitaminfrei gefüttert zum Zwecke der Skorbuterzeugung, 6 Meerschweinchen erhielten als Kontrolltiere eine antiskorbutische Nahrung, die sich von der bei der ersten Gruppe nur durch den Vitamingehalt unterschied, 2 Meerschweinchen wurden, um Vergleichszahlen zu gewinnen, bei einfacher Wasserzufuhr verhungern gelassen und 3 gewöhnliche Laboratoriumstiere, bei denen auf die vorherige Ernährung keine weitere Rücksicht genommen wurde, zwecks Organanalyse getötet. Die Versuchstiere sind im Stadium der schwersten Skorbuterkrankung entweder spontan zugrunde gegangen oder sind so wie die übrigen Kontrolltiere durch Entblutung vorher schon getötet worden.

Um bei den Versuchstieren Skorbut hervorzurufen, wurde die Milch (Kuhmilch) zwei Stunden hindurch gekocht, bzw. getrocknete Haferkleie verwendet. Die gekochte Milch wurde derart verabreicht, daß sie entweder durch Eindampfen auf das halbe Volumen gebracht, in dieser Form gegeben wurde oder indem sie nach Einengen durch nachherigen Wasserzusatz wieder auf das ursprüngliche Volumen gebracht wurde. Den Kontrolltieren wurde zur Verhütung der Barlowschen Krankheit der Preßsaft von Kohlrüben gegeben. Der Kohlrübensaft wurde durch Zerkleinern der Kohlrüben auf einem Reibeisen und nachfolgendes Auspressen mit Hilfe eines Tuches gewonnen.



Die Meerschweinchen erhielten täglich 7—10 g dieses Saftes mittels eines größeren Tropfglases gewaltsam zugefüttert. Nach ca. drei Tagen nahmen die Tiere die dargereichte Nahrung bereits aus dem Tropfglas spontan zu sich. Im folgenden bringe ich *das Körpergewicht der spontan zugrunde gegangenen Tiere.*



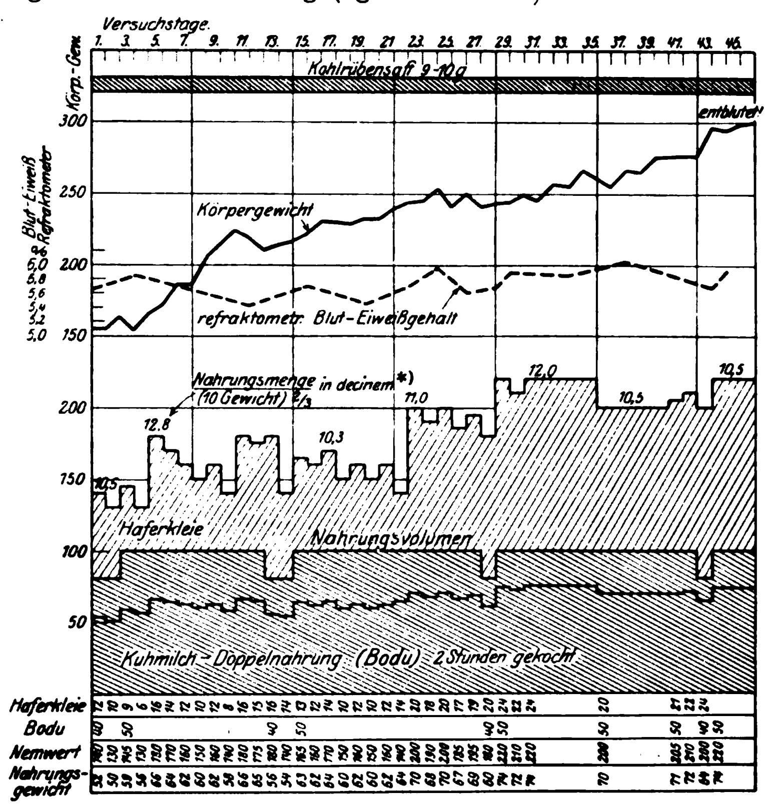
*) decinem = 0,1 g Milchnährwert.
Abb. 1.

Nr.	Gewicht beim Versuchsbeginn g	Gewicht am Vortage des Todes g	Versuchstage
I[1])	255	170	28
III[1])	195	157	34
IV[2])	285	186	43
VI[2])	245	132	32
VII[1])	315	219	41
IX[1])	307	220	37
X[2])	335	241	34

Die durchschnittliche Körpergewichtsabnahme bei diesen sieben Tieren beträgt 31,59 %, die durchschnittliche Versuchsdauer 35,57 Tage.

[1]) Milch als Gleichnahrung.
[2]) Milch als Doppelnahrung.

Um einwandfreie Vergleiche anstellen zu können, wurden fünf erkrankte Tiere durch Entblutung getötet. Das Körpergewicht dieser fünf getöteten Tiere betrug (vgl. Abb. 1 u. 3).



*) decinem = 0,1 g Milchnährwert.

Abb. 2.

Nr.	Gewicht beim Versuchsbeginn g	Gewicht am Vortage des Todes g	Versuchstage
II[1])	245	225	53
V[2])	195	150	49
VIII[1])	352	315	45
XI[2])	280	185	46
XII[2])	347	220	39

Die durchschnittliche Körpergewichtsabnahme beträgt bei diesen fünf Tieren 22,83 $^0/_0$, die durchschnittliche Versuchsdauer 46,4 Tage.

Die entsprechenden Daten der sechs antiskorbutisch gefütterten Kontrolltiere lauten (vgl. Abb. 2 u. 4):

[1]) Milch als Gleichnahrung.

[2]) Milch als Doppelnahrung.

Nr.	Gewicht beim Versuchsbeginn g	Gewicht am Vortage des Todes g	Versuchstage
A [1]	202	370	56
B [1]	220	360	48
C [1]	136	320	61
D [2]	155	302	47
E [2]	245	340	63
F [2]	327	445	36

Die durchschnittliche Körpergewichtszunahme beträgt bei diesen sechs Tieren 66,27%, die durchschnittliche Versuchsdauer 51,8 Tage.

Die Daten der zwei Verhungerungstiere sind

Nr.	Gewicht beim Versuchsbeginn g	Gewicht am Vortage des Todes g	Versuchstage
G	301	232	6
H	280	212	6

Die durchschnittliche Körpergewichtsabnahme beträgt bei diesen Tieren 25,8%, die durchschnittliche Versuchsdauer 6 Tage.

Die Unterschiede der Körpergewichtsabnahmen und der Versuchsdauer gegenüber den Resultaten in meiner früheren Arbeit[3]) erklären sich durch den Unterschied in der Fütterung. Ich habe bereits oben erwähnt, daß ein Teil der Versuchstiere mit einer aufgekochten Milch als Gleichnahrung, ein anderer Teil mit konzentrierter Milch als Doppelnahrung gefüttert wurde. Die mit Gleichnahrung gefütterten drei Kontrolltiere zeigten bei einer durchschnittlichen Versuchsdauer von 55 Tagen eine Körpergewichtszunahme von 88,17% und die mit doppeltkonzentrierter Milch gefütterten drei Kontrolltiere bei einer Versuchsdauer von $46\frac{1}{2}$ Tagen eine Körpergewichtszunahme von 50,89%.

Von den sechs skorbutkranken Tieren zeigten die mit einfacher Milch gefütterten, bei einer durchschnittlichen Versuchsdauer von 49,6 Tagen, eine Körpergewichtsabnahme von 21,73%, bei konzentrierter Milchfütterung die sechs anderen skorbutkranken Meerschweinchen bei einer durchschnittlichen Versuchsdauer von $40\frac{1}{2}$ Tagen eine Körpergewichtsabnahme von 34,66%. Diese Resultate zeigen, daß sowohl die erkrankten wie die Kontrolltiere die Vollmilch besser vertragen haben als die eingeengte.

[1]) Milch als Gleichnahrung.

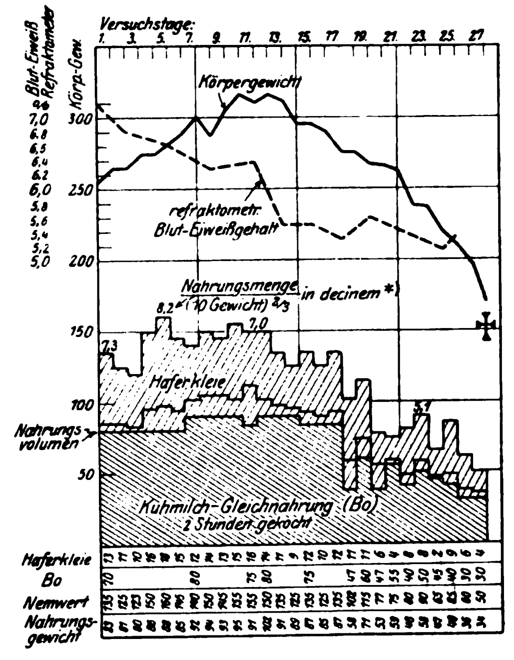
[2]) Milch als Doppelnahrung.

[3]) Über die Nebennierenveränderungen beim experimentellen Skorbut. Zieglers Beiträge 1922.



Klinischer Befund. Das Körpergewicht jedes Versuchstieres, das vitaminfrei gefüttert wurde, nimmt durch 10—12 Tage langsam zu, um dann ziemlich rasch abzunehmen, bis zum Eintritt des Todes. Vom 10. Tage an erwiesen sich die erkrankten Tiere weniger lebhaft, an den Hinterbeinen traten Bewegungsstörungen auf, ebenso waren Schmerzempfindungen bei der Berührung festzustellen. Diese Erscheinungen konnten später auch an den Vorderbeinen beobachtet werden bei gleichzeitiger starker Erschöpfung. Von zwei Ausnahmen abgesehen, setzte am 24.—25. Versuchstage Diarrhöe ein, die mit der zunehmenden Erkrankung immer hochgradiger wurde, jedoch einige Tage vor dem Tode erlosch. Bei vier Versuchstieren konnte vor dem Auftreten der Diarrhöe reichliche reine Blutentleerung (nicht blutige Diarrhöe) beobachtet werden. Der Appetit der Tiere war bis zum Tode gut.

Obduktionsbefund. Alle Tiere waren stark abgemagert, die Knorpel-Knochengrenze aller Rippen war fahlgelb verfärbt, ihre Umgebung lebhaft gerötet. Jedes der skorbutkranken Meerschweinchen wies dunkelrote Blutungen in den Wadenmuskeln auf und streifenförmige Hämorrhagien im Kniegelenk. In vier Fällen war Zahnfleischblutung und Lockerung der Zähne erkennbar. Vier Tiere zeigten Blutungen in der Muskulatur der oberen Extremitäten. Drei Tiere wiesen seröse Überzüge des Darmes auf mit zahlreichen kleinen punktförmigen Blutungen. Andere auffällige Veränderungen der Eingeweide oder der inneren Organe konnten makroskopisch nicht beobachtet werden.



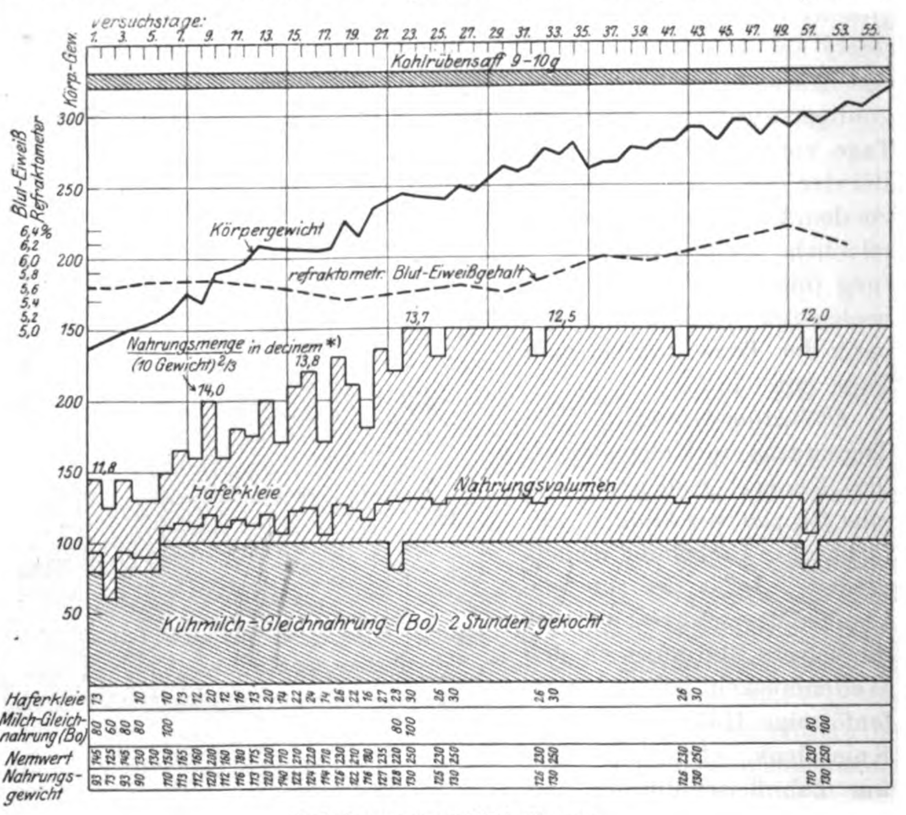
*) decinem = 0,1 g Milchnährwert.
Abb. 3.

Refraktometrische Untersuchungen. Das Blut wurde in Capillaren den Ohrmuscheln entnommen, bei drei erkrankten Tieren war die Erschöpfung derart vorgeschritten, daß eine Blutentnahme nicht möglich war. Bei 20 Versuchstieren (12 skorbutkranke, 6 Kontrolltiere, 2 Verhungerungstiere) schwankte der Eiweißgehalt des Blutes beim Beginn des Versuches zwischen 5,23% bis 7,11%, betrug



somit im Durchschnitt 6,1 %. Die zwölf erkrankten Tiere zeigten beim Beginn des Versuches einen Eiweißgehalt im Blut von ca. 6,2 % im Durchschnitt, vor dem Tode betrug der durchschnitliche Eiweißgehalt 5,85 % (s. Tabelle I).

Blutkörperchenzählung. Der Hämoglobingehalt wurde in 14 maligen Untersuchungen an drei gesunden Kontrolltieren und an drei normalen Laboratoriumstieren festgestellt und betrug 78—95 % Sahli,



*) decinem = 0,1 g Milchnährwert.

Abb. 4.

im Durchschnitt 87 % Sahli. Der durchschnittliche Gehalt an weißen Blutkörperchen wurde bei diesen sechs Tieren mit 13774, der Gehalt an roten Blutkörperchen mit 5350000 gefunden. Das Verhältnis der weißen zu den roten Blutkörperchen beträgt somit 1:388. Bei den kranken Tieren wurden vom 25. Versuchstage an 28 mal Blutuntersuchungen vorgenommen, die einen Hämoglobingehalt von durchschnittlich 70 % Sahli zeigten. *Die erkrankten Tiere weisen demnach eine deutliche Verminderung des Hämoglobingehaltes des Blutes auf.* Die kranken Tiere hatten im Durchschnitt 17209 Leukocyten, 5140000 Erythrocyten. Das Verhältnis zwischen beiden etwa 1:298.

Tabelle I. **Refraktometrische Blutuntersuchung.**

	Prozente Eiweiß im Blutserum	Durchschnitt
	a) Kranke Tiere. (Vgl. Abb. 1 u. 3.)	
I	7,11 6,21 6,84 6,60 6,34 6,4 5,53 5,5 5,31 5,6 5,01 5,37	von 12 Untersuchungen = 5,98
II	5,85 5,58 5,77 5,51 5,87 6,05 6,09 6,46 6,23 5,36 5,36 5,30 5,79 5,24 6,19 5,36 5,85 5,58	„ 18 „ = 6,04
III	5,32 5,81 5,87 5,77 5,83 5,64 5,52 5,48	„ 8 „ = 4,95
IV	6,21 6,69 6,65 5,54 5,31 5,42 5,29 5,11 4,95 5,09 5,11 4,34 5,13 4,46 4,41 4,26 5,29 5,07	„ 18 „ = 5,24
V	6,75 7,05 7,05 6,99 5,77 5,85 6,83 6,03 5,29	„ 9 „ = 6,41
VI	6,41 6,62 6,49 6,29 6,24 5,89 5,89 5,87 4,99 5,49 5,29 5,39 6,55 5,64 5,71 5,37	„ 16 „ = 5,94
VII	6,29 5,80 5,84 5,95 5,01 5,41 5,28 5,28 5,28	„ 9 „ = 4,45
VIII	6,05 5,84 6,04 6,03 6,13 4,93 5,03	„ 7 „ = 5,00
IX	5,51 5,45 5,09 5,74 5,03 5,03 5,24	„ 7 „ = 5,44
X	6,22 6,73 7,20 6,99 6,13	„ 5 „ = 6,65
XI	6,00 5,77 5,73 6,99 6,02 5,79 5,68 5,50	„ 8 „ = 5,93
XII	6,62 5,60 6,30 7,09 6,45 6,13 5,82	„ 7 „ = 6,25
	b) Kontrolltiere. (Vgl. Abb. 2 u. 4.)	
A	5,81 6,19 6,41 6,24 5,83 5,03 5,71 5,36 5,73 5,55 5,68 5,42 6,38 6,09 6,21 6,13 5,72 5,67	„ 18 „ = 5,84
B	6,64 6,21 6,21 6,19 6,25 6,21 5,72 5,54 5,37 5,50 5,68 5,68 5,98 6,01 5,68 5,96	„ 16 „ = 6,08
C	5,62 5,60 5,62 5,60 5,56 5,41 5,72 5,64 5,91 5,91 6,13 6,34 5,98	„ 13 „ = 6,30
D	5,74 5,80 5,78 5,46 5,68 5,46 5,68 5,92 5,68 5,66 5,74 5,74 6,02 6,00 5,78 5,80	„ 16 „ = 5,74
E	6,84 6,73 6,51 6,34 6,81 6,55 6,48 6,15 5,80 5,50 5,52 5,3 5,84 5,63 6,21 6,03 5,99 6,19	„ 18 „ = 6,13
F	6,45 6,43 6,35 6,35 6,13 5,09 6,05 6,35 5,97 6,15 5,84 6,05 5,92 6,30 5,92 6,13	„ 16 „ = 5,69
	c) Verhungerte Tiere.	
G	5,23 4,86	
H	5,34 5,03	

Die kranken Tiere weisen demnach eine mäßige Leukocytose bei deutlicher Hämoglobinverarmung auf. Die morphologische Blutuntersuchung der kranken Tiere zeigte keine Besonderheiten (s. Tab. II. u. III).

Tabelle II.

Blutuntersuchung bei gesunden Tieren.

Versuch	Kontrolltiere B	Kontrolltiere C	Kontrolltiere E	Drei normale Laboratoriumstiere			Zwei Verhungerungstiere	
	♂	♀	♀	♂	♀	♀		
Tag	28.	28.	28.	1. Tag			2.	2.
Hämoglobin %	89	90	95	95	80	78	82	95
Leukocyten	16224	15600	15912	10608	12700	14500	8424	10638
Erythrocyten	5700000	5750000	6050000	5460000	5250000	5450000	5450000	5950000
Tag	38.	38.	38.				5.	5.
Hämoglobin %	85	90	90				82	85
Leukocyten	13426	15288	13140				6552	6802
Erythrocyten	6200000	5250000	5250000				5860000	6450000
Tag	44.	44.	44.					
Hämoglobin %	88	85	92					
Leukocyten	15912	12792	14096					
Erythrocyten	5250000	5250000	5750000					
Tag		55.	55.					
Hämoglobin %		95	95					
Leukocyten		15072	15954					
Erythrocyten		5350000	5450000					
	Durchschnitt:			Durchschnitt:				
Hämoglobin %	90			84				
Leukocyten	14856			12633				
Erythrocyten	5350000			5350000				
Durchschnitt von 14 Untersuchungen (3 Kontroll- und 3 Normaltiere):								
Hämoglobin %	87							
Leukocyten	13774	Leukocyten 1 : 388 Erythrocyten						
Erythrocyten	5350000							

Chemische Untersuchungen. Für derartige Untersuchungen, wie ich sie durchzuführen die Absicht hatte, ist es unbedingt notwendig, um ein verläßliches Resultat zu erhalten, möglichst viel Untersuchungsmaterial und Vergleichsmaterial zu erlangen. Da die Organe der einzelnen Tiere hierfür nicht genügt hätten, wurden die Organe mehrerer Tiere gleichzeitig verarbeitet. Da auch die Ernährung und die Altersverhältnisse einen großen Einfluß haben, wurden die 12 skorbutkranken und die 6 Kontrolltiere durch längstens 56 Tage gleichartig ernährt, nur erhielten letztere, wie bereits erwähnt, zur

Tabelle III.

Blutuntersuchung bei kranken Tieren.

Versuch	II	V	VII	VIII	IX	X	XI	XII
	♂	♀	♂	♀	♀	♀	♂	♂
Tag	36.	36.	25.	25.	25.	24.	22.	22.
Hämoglobin %	65	44	85	75	83	84	85	95
Leukocyten	19 848	7 956	12 792	13 224	7800	16 536	21 344	16 380
Erythrocyten	6 450 000	4 550 000	6 950 000	4 900 000	5 350 000	5 550 000	5 650 000	5 250 000
Tag	39.		30.	30.	30.	30.	29.	29.
Hämoglobin %	63		75	55	58	80	80	90
Leukocyten	16 128		13 116	21 684	9600	19 434	10 960	15 912
Erythrocyten	6 400 000		6 150 000	4 300 000	3 650 000	5 150 000	4 900 000	5 250 000
Tag			36.	36.	36.	33.	32.	32.
Hämoglobin %			70	50	53	65	75	80
Leukcyten			11 232	27 300	5928	16 458	13 164	16 336
Erythrocyten			4 750 000	3 350 000	4 200 000	6 250 000	5 500 000	5 850 000
Tag			40.	40.	37.		38.	
Hämoglobin %			60	50	70		75	
Leukocyten			15 345	25 428	19 344		20 748	
Erythrocyten			4 750 000	4 700 000	4 450 000		4 600 000	
Tag				44.			42.	
Hämoglobin %				65			70	
Leukocyten				33 072			26 740	
Erythrocyten				5 450 000			4 650 000	
Tag							44.	
Hämoglobin %							74	
Leukocyten							27 144	
Erythrocyten							4 750 000	
Durchschnitt von 27 Untersuchungen bei den erkrankten Tieren:								
Hämoglobin %	70							
Leukocyten	17 209	Leukocyten 1 : 298 Erythrocyten						
Erythrocyten	5 140 000							

Nahrung als Zulage an Vitanin Kohlrübensaft. Die chemischen Vergleichsresultate sind daher gut zu gebrauchen und von großem Interesse.

Zwecks *Untersuchung der Knochen* wurden die herauspräparierten Röhrenknochen der Extremitäten und die Unterkiefer aller Tiere zusammengenommen. Die Trockensubstanz wurde am Wasserbade und dann im Trockenschrank bei 100° hergestellt, der Fettgehalt wurde mit dem Soxhletschen Extraktionsapparat bestimmt, die Phosphorbestimmung nach *Neumann*, die Calciumbestimmung nach

Aron vorgenommen. Nach der Neumannschen Methode wird die Phosphorsäure bekanntlich aus der Säuregemischaschenlösung als Ammoniumphosphormolybdat gefällt. Der mit eiskaltem Wasser ausgewaschene Niederschlag wird sodann in überschüssiger n/2-Natronlauge gelöst; nach dem Wegkochen des Ammoniaks und völligem Erkalten wird mit n/2-Schwefelsäure zurücktitriert. Jedem verbrauchten Kubikzentimeter n/2-Natronlauge entsprechen 1,268 P_2O_5. Die Calciumbestimmung nach *Aron* beruht bekanntlich darauf, daß man die organische Substanz von dem frischen oder getrockneten Untersuchungsmaterial mit Salpeter Schwefelsäure zerstört und verascht, das Calcium, das man als Sulfat in der Lösung hat, als solches durch Alkohol abscheidet und bestimmt. Das Calcium wird hierbei mit einem $2^1/_2$fach so schweren Molekül ($CaSO_4 = 136$) zur Wägung gebracht, als bei der Fällung als Oxalat und Bestimmung als Oxyd ($CaO = 56$). Man braucht demnach nur $^2/_5$ der Substanzmenge zu veraschen, um dieselbe Genauigkeit zu erzielen, bzw. man erreicht mit der gleichen Menge eine $2^1/_2$mal so große Genauigkeit. Alkali- und sonstige Bestimmungen wurden wegen Mangel an Substanz unterlassen. Die Bestimmung von Knochenphosphat und Calcium und von Muskelphosphat, sowie die Fettbestimmung wurde für jedes Kontrolltier einzeln durchgeführt (Doppelanalysen). Der Gehalt an Muskelcalcium, sowie an anderen Organsubstanzen konnte wegen des zu geringen Untersuchungsmaterials nicht beim einzelnen Tiere, sondern nur in der Gesamtheit vorgenommen werden (s. Tabelle IV).

Wenn wir zunächst den durchschnittlichen Gehalt an Trockensubstanz der normalen Versuchstiere mit den Kontrolltieren bzw. mit den verhungerten kranken Tieren vergleichen, so finden wir den Gehalt an Trockensubstanz bei den 3 normalen Laboratoriumstieren und 6 Kontrolltieren am höchsten. Bei den 7 spontan verstorbenen skorbutkranken Meerschweinchen am niedrigsten (normale Laboratoriumstiere 41,82%, Skorbuttiere 29,41%). Der Wassergehalt bewegt sich naturgemäß in entsprechend entgegengesetzter Richtung. Was nun den Phosphorgehalt und den Calciumgehalt der kranken und gesunden Tiere betrifft, so konnten wir keinen auffallenden Unterschied feststellen. Der *Phosphorgehalt in den Knochen und Muskeln* ist zwar bei den skorbutkranken Tieren um etwas niedriger als bei den normalen Laboratoriumstieren und 6 Kontrolltieren, die Ausschläge sind aber ganz unbedeutend. Der Phosphorgehalt des Muskels ist bei den skorbutkranken Tieren um etwa 1% geringer als bei den normalen Laboratoriumstieren. Der *Calciumgehalt der Knochen und Muskeln* der skorbutkranken Tiere ist zwar ebenfalls um etwas niedriger als der der normalen Laboratoriumstiere, aber in den Muskeln sogar eher etwas größer als bei den 6 Kontrolltieren.



Tabelle IV.

Zusammenfassung der Resultate.

		3 Normal-	2 Hungertiere	6 Kontroll-	12 Skorbutkranke, davon		
						7 spontan eingegangen	5 entblut.
		%	%	%	%	%	%
Trockensubstanz		41,82	31,92	38,40	30,57	29,41	33,55
Wassergehalt		58,18	68,08	61,60	69,43	70,59	66,45
Knochen	Trockensubstanz	64,0	56,32	61,94	56,12	54,49	58,48
	Asche	0	0	61,62	0	60,60	—
	Fett	*6,24*	*1,64*	*5,66*	*1,80*	1,56	2,00
	P_2O_5	*28,88*	*26,13*	*27,01*	*26,13*	—	—
	CaO	*30,37*	*29,01*	*29,43*	*28,49*	—	—
Muskel	Trockensubstanz	29,73	20,43	27,51	20,33	19,27	21,62
	Asche	0	0	7,42	—	6,08	—
	Fett	*38,97*	*6,60*	*21,60*	*8,95*	6,62	10,35
	P_2O_5	3,83	3,55	—	2,84	—	—
	CaO	0,318	0,304	0,253	0,267	—	—
Leber	Trockensubstanz	27,38	25,68	27,60	25,48	23,92	26,52
	Fett	19,57	16,81	15,56	14,89	—	—
	P_2O_5	3,22	3,43	2,95	3,01	—	—
	CaO	0,132	0,145	0,128	0,132	—	—
Niere	Trockensubstanz	22,35	20,69	21,74	19,90	19,66	20,44
	Fett	16,03	11,46	13,56	11,73	—	—
	P_2O_5	4,64	3,94	3,63	3,25	—	—
	CaO	0,257	0	0,240	0,262	—	—
Nebenniere	Trockensubstanz	30,12	27,54	30,77	30,95	27,29	33,17
	Fett	*49,66*	*35,00*	*54,61*	*9,54*	—	—
	P_2O_5	4,99	4,99	5,66	3,49	—	—
	CaO	0	0	0	0	—	—
Blut	Trockensubstanz	19,98	0	18,23	17,33	—	—
	Fett	1,54	0	1,35	1,01	—	—
	P_2O_5	0	0	0	0	—	—
	CaO	0,0619	0	0	0,0366	—	—

Auffallend niedrig sind die ***Werte für Fett in den Muskeln*** der ***skorbutkranken Tiere*** gegenüber den Normal- bzw. Kontrolltieren (8,95% gegenüber 38,97% bzw. 21,6%); auch bei den Hungertieren ist der Fettgehalt der Muskeln naturgemäß sehr niedrig (6,6%). Die Resultate der Phosphor- und Kalkbestimmung in Leber und Niere zeigen auffallende Ähnlichkeit bei den skorbutkranken — und Kontrolltieren. *Die Nebenniere* enthält *bei den skorbutkranken* Meerschweinchen etwas weniger Phosphor als bei den normalen — bzw. Kontrolltieren, jedoch, und das ist das Bemerkenswerte an meinen Untersuchungen, eine ***ganz enorme Differenz im Fettgehalte. Die Nebennieren der Skorbuttiere wiesen im Durchschnitt etwa 9,54% Fett auf.***

gegenüber der 4—5 fachen Quantität bei den Normal-, Kontroll- und Hungertieren. Ich möchte in diesem Zusammenhange insbesondere auch auf die kürzlich erschienene Mitteilung von *Peiper* verweisen, die eine Bestätigung für meine an anderer Stelle[1]) mitgeteilte Beobachtung darstellt, daß nämlich eine innige Beziehung zwischen Skorbut und Nebenniere zu bestehen scheint.

Ebenso ist der Calciumgehalt des Blutes der skorbutkranken Tiere niedriger als der normalen Laboratoriumstiere.

Zusammenfassung.

An 23 Meerschweinchen wurden Organanalysen beim experimentellen Skorbut vorgenommen und Blutuntersuchungen angestellt. Hierbei hat sich ergeben:

Auf Grund der *refraktometrischen Blutuntersuchung* ist der Eiweißgehalt beim erkrankten Tier im allgemeinen vermindert, der *Hämoglobingehalt* deutlich vermindert, die Zahl der weißen Blutkörperchen vermehrt, bei den zwei Verhungerungstieren wurde deutliche Leukopenie beobachtet. Die Zahl der roten Blutkörperchen und der *morphologische Befund zeigte keine Besonderheiten.* Die *chemische Untersuchung* ergab eine Verminderung der Aschensubstanz (Knochen und Muskeln) des erkrankten Tieres; *der Fettgehalt ist beim erkrankten Tier auffallend niedrig, besonders in der Nebenniere und in den Muskeln.* Der Phosphorgehalt der Nebenniere ist herabgesetzt, ebenso der Calciumgehalt. Fünf Tiere wurden entblutet und im Blut eine einmalige Calciumbestimmung vorgenommen. Der Calciumgehalt war beim erkrankten Tiere um etwa die Hälfte niedriger als bei den normalen Laboratoriumstieren. Vielleicht spielt die Calciumarmut des Blutes bei den skorbutischen Blutungen eine gewisse Rolle. Die bisher in anderen Arbeiten festgestellte Calcium- und Phosphorarmut der Knochen, wie sie auch bei Rachitis gefunden wurde, konnte durch meine Untersuchungen nicht bestätigt werden. Tatsächlich vorhandene Veränderungen bzw. Abweichungen von den Normalwerten konnten nur im Blut und *in den Nebennieren* festgestellt werden. Es dürfte wertvoll sein, diese Befunde durch weitere Untersuchungen zu vermehren, bzw. durch Vergleiche mit Organuntersuchungen bei barlowkranken Kindern zu erweitern.

Literaturverzeichnis.

Reiß, Refraktometrische Ausführung der Blutuntersuchung. Erg. d. inn. Med. u. Kinderh. **10**. 1913. — *Bahrdt, Hans* und *Edelstein, F.*, Organanalysen bei Morbus Barlow. Verh. d. Ges. f. Kinderh. Wien 1913. — *Aron, Hans*,

[1]) l. c.



Eine einfache Methode zur Bestimmung des Calciums in organischen Substanzen. Biochem. Zeitschr. 4. 1907. — *Frank, M.*, Beitrag zur Klinik und zum Stoffwechsel der Möller-Barlowschen Krankheit. Jahrb. f. Kinderh. 91. 1920. — *Lust, F.* und *Klocman, L.*, Stoffwechselversuche bei Barlowscher Krankheit. Jahrb. f. Kinderh. 75. 1912. — *Abderhalden*, Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden 1, 419 (Hans Aron). 1910. — *Bahrdt, Hans* und *Edelstein, F.*, Organanalysen bei Barlowscher Krankheit. Zeitschr. f. Kinderh. 9. 1913. — *Klieneberger* und *Walter*, Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. — *Nobel, E.*, Zur Barlowfrage. Zeitschr. f. Kinderh. 28. 1921. — *Nobel, E.*, Über den Wasserhaushalt des kindlichen Organismus. Zeitschr. f. Kinderh. 22. 1919. — *Lockemann, Georg*, Aschenanalyse. (Abderhalden, Chem. Untersuchungsmethoden 1922.) — *Peiper, Herbert*, Über den Lipoidgehalt der Nebennierenrinde des Meerschweinchens bei experimentellem Skorbut. Klin. Wochenschrift Nr. 25, 1922. — *Peiser, Bruno*, Störungen der Adrenalinbildung in den Nebennieren unter äußeren Einflüssen und ihre biologische Bedeutung. Zeitschr. f d. ges. exp. Med. 27. 1922.

Die Spezifität der Tuberkulinreaktion.

Vergleichende Untersuchungen mit Tuberkulin und Eiweißkörpern an experimentellem und klinischem Material.

Von

Dr. Erich Hagemann.

(Aus der Medizinischen Klinik Kiel [Direktor: Prof. Dr. *A. Schittenhelm*].)

Eingegangen am 2. Juni 1922.

Eine Arbeit über die Spezifität des Tuberkulins wird zweckmäßig mit einer kurzen Definition des Begriffs beginnen müssen, so überflüssig dies bei einer so allgemein bekannten und gebrauchten Vorstellung anmuten mag. Ein Überblick aber über die seit 3 Jahrzehnten entstandene Literatur dieser Frage rechtfertigt dieses Vorgehen; scheint doch gleichsinnig mit der Häufigkeit der Anwendung eines solchen Begriffs seine Anschaulichkeit zu verblassen.

Unter spezifischer Wirkung des Tuberkulins verstehen wir zunächst, daß sie sich allein auf den tuberkulösen Organismus beschränkt und den gesunden unbeeinflußt läßt. Letzteres wird heute fast allgemein zugegeben (bewiesen durch Untersuchungen an sicher tuberkulosefreien Individuen. *Engel* und *Bauer*, *Ruppel* u. a.).

Ferner muß gefordert werden, daß das Tuberkulin in einzigartiger Weise imstande ist, im tuberkulösen Herd wie im Gesamtorganismus des Kranken charakteristische Veränderungen hervorzurufen, die auf Grund einer spezifischen Überempfindlichkeit (Allergie) auftreten.

Wäre irgendein andrer Stoff, ein Eiweißkörper z. B., imstande, „Tuberkulinreaktionen" in *gleicher* Weise auszulösen, dürften wir den Ausdruck der Spezifität auf das Tuberkulin allerdings nicht mehr anwenden.

Seit den ersten Beobachtungen über die Wirkungen des Tuberkulins auf den tuberkulösen Organismus, insbesondere den tuberkulösen Herd, sind auch Zweifel über ihre Spezifität laut geworden. Auf dem X. Kongreß für innere Medizin (1891) betonte *Ziegler*, daß die Prozesse, die sich in der Umgebung des Tuberkels infolge der *Koch*schen Injektionen abspielen, keine Vorgänge sind, die etwas ganz Besonderes darbieten, und im Verlaufe der durch Tuberkulin nicht beeinflußten Tuberkulose fehlen. Die Entzündungsprozesse, die auch sonst in der Umgebung des Tuberkels vorhanden sind, werden durch die Injektion gesteigert, bzw. sie treten in ganz akuter und vielleicht intensiverer Weise auf als unter gewöhnlichen Verhältnissen. Wie bei unbeeinflußtem Ver-

lauf kann dieser Vorgang in Richtung der Heilung oder Verschlimmerung ausschlagen, aber rascher und energischer.

Damit wird also die Tuberkulinreaktion als Reizerscheinung in den Rahmen natürlicher Krankheitsvorgänge eingeordnet — eine Vorstellung, die uns heute ganz zu eigen ist; mögen auch die reaktiven Prozesse, die sich dabei abspielen, im einzelnen der Gegenstand der mannigfachsten Kontroverse gewesen sein. Heute nähern wir uns mit der Auffassung des Tuberkulins als Reizstoff, wie sie am prägnantesten wohl durch *Selter* vertreten wird, fast vollkommen jener vor 30 Jahren ausgesprochenen Vorstellung.

Diese Fähigkeit des Tuberkulins, Reaktionen zu erzeugen, beruht nach fast allgemein gültiger Anschauung auf der spezifischen Überempfindlichkeit, der Allergie *v. Pirquet's*, des tuberkulösen Herdes wie aller scheinbar unbeteiligten Körperzellen, einer biologischen Umstimmung mit fein abgestimmter Reaktion auf adäquate Reize. Andere Stoffe können außerhalb des Herdes im tuberkulösen Organismus diese charakteristischen Reaktionen, z. B. in der Haut, nicht erzeugen (*Bessau*, *Sons* und *v. Mikulicz-Radecki*). Es ist bewiesen, daß Tuberkulininjektionen histologisch ein andres Bild machen als Cutanreaktionen anderer Stoffe (*Klingmüller*, *Zieler*, *Doutrelepont*), durch Neuinjektionen (auch von Eiweißkörpern) oder Veränderungen im Krankheitsverlauf zum Aufflammen gebracht werden können, was bei klinisch ähnlichen Intracutanquaddeln von Proteinkörpern nicht der Fall ist (*v. Hayek*, *Bessau*, eigene Beobachtungen). Weniger eindeutig stellt sich der Ablauf von Reaktionen im tuberkulösen Gewebe dar. Es scheint möglich, mit „unspezifischen“ Reizen der verschiedensten Art, vor allem mit Proteinen verschiedener Herkunft gleiche oder ähnliche Anfachungen des Entzündungsprozesses wie mit Tuberkulin zu erzielen (Albumosentheorie von *Kühne*, *Buchner*, *Matthes*, *Krehl;* Proteinkörpertherapie bei Tuberkulose nach *R. Schmidt*, *Kraus*, *Kaznelson*, *A. Mayer* u. a.). Die Autoren glaubten daher, die Spezifität der Tuberkuline ablehnen zu dürfen. Der Vorgang ist zu komplex, als daß man heute eindeutig entscheiden könnte, ob es sich bei der Tuberkulinreaktion um ein Spiel von Antigen und Antikörpern handelt (*Wassermann* und *Bruck*) oder wenigstens zum Teil — ob um eine reine Form der Anaphylaxie (*Krehl*) oder um die Wirkung eines Reizstoffes, der weder mit Antikörpern noch mit Anaphylaxie etwas zu tun hat, sondern als Katalysator zu betrachten ist (*Selter*).

Es ist daher sehr wohl möglich, daß Reaktionen im tuberkulösen Gewebe qualitativ gleichartig ablaufen, ohne Rücksicht auf ihre kausale Genese. Die Vorstellung der Autotuberkulinisation *v. Hayeks* spricht vielleicht dafür. Es ist kaum anzunehmen, daß die Aktivierung eines Prozesses z. B. durch Masern oder Grippe ihrem Wesen nach von einem Tuberkulinschaden verschieden sei.

Wenn Gegner der Spezifität sie aus diesem Grunde ablehnen, wird man ihnen heute bei dem wenig befriedigenden Stand unserer Kenntnisse über den eigentlichen Charakter des Tuberkulins wenig widersprechen können. Aber selbt wenn sich jemand auf den Standpunkt einer rein anaphylaktischen Erklärung stellte, müßte man doch auch für das T.B.-Protein die auf diesem Gebiet gültigen Gesetze der strengen Spezifität gelten lassen. Verwandschafts- und Gruppenreaktionen lassen sich im Gebiet der ganzen Immunitätslehre aufweisen. Die Entscheidung wird gefällt durch die Dosen-





menge, die zur Auslösung der Reaktion genügt. Ein krankes Organ, in dem sich chronische Entzündungsprozesse abspielen, ist empfindlicher als gesundes Gewebe; es spricht auf viele Reize an. Daß es gegen einen besonderen Stoff stets besonders *über*empfindlich sei, macht die Beziehungen aus, die wir mit Spezifität bezeichnen.

In diesem Sinne darf das Tuberkulin als Stoff mit spezifischer Wirkung angesprochen werden. Es wirkt in kleinsten Dosen auf den tuberkulösen Organismus (z. B. MTbR.), in größten auf einen nicht infizierten nicht anders als Eiweißkörper in entsprechender Menge. Schon *Matthes* betonte die auffallende Potenz kleinster Tuberkulindosen und erklärte sie durch ein besonders giftiges Pepton. *Selter* sah beim Pepton bei intracutaner Einverleibung erst bei Mengen von 1 mg Substanz eine deutliche Reaktion, bei TB bei 0,01 mg und darunter. Verfügen wir über einen derart wirksamen Stoff und wollen wir eine Reiztherapie in der Klinik der Tuberkulose anwenden, so scheint er von vornherein anderen, nicht so fein abgestimmten Reizstoffen überlegen — falls es uns nicht gerade auf eine allgemeine unspezifische Leistungssteigerung ankommt (wie sie den Proteinkörpern seit *Weichardt* zugeschrieben wird), unter möglichster Umgehung der direkten Wirkung auf den Herd. Ob wir nun mit den Proteinkörpern die Möglichkeit in der Hand haben, empfindliche Herde stets schonend und milde zu beeinflussen oder ob ihre Wirkungsweise gelegentlich unberechenbar sein kann, bedarf jedenfalls eingehender Prüfung, da uns genügend brauchbare Tuberkuline verschiedener Reizstärke vorliegen.

Es muß daher Widerspruch hervorrufen, wenn *R. Schmidt* seine Proteinkörpertherapie der Tuberkulose inauguriert mit den Worten: „Was die Tuberkulintherapie leistet, scheint die Milchtherapie auch zu leisten". Der vorjährige Tuberkulosekongreß in Elster zeigte, wie übereinstimmend unsere namhaftesten Tuberkuloseforscher auf dem Boden der Spezifität stehen; die Frage ist, abgesehen von einer Diskussionsbemerkung *Mayers* kaum ventiliert worden. Und wenn zwar die einst hochgestimmten Erwartungen, die sich an das Tuberkulin als immunisierendes Mittel knüpften, eine Ernüchterung erfahren haben, so scheinen die Ansichten über seine therapeutische Verwertbarkeit heute doch durchaus gleichmäßig gesicherte zu sein. *Neufeld, Uhlenhuth* u. a. vertraten die Überzeugung, daß die spezifische Therapie die im Körper vorhandenen Heilkräfte wirksam unterstützen kann. Einstweilen scheint wenig Neigung, zugunsten der Proteinkörpertherapie in diesem ausschließlichen Sinne *Schmidts* und seiner Mitarbeiter das Feld zu räumen. Die Erfahrungen sind noch nicht ausreichend. Im vorigen Jahr berichtete *Weicksel* über unspezifisch behandelte Tuberkulosefälle und stellte die Tuberkulin-



therapie über die unspezifischen, die er zu gefährlich fand. Caseosan soll danach leicht zu stark reizend wirken. *Klemperer* sah von Milchinjektionen keinen sicheren Nutzen und keinen Anlaß, sie an Stelle der spezifischen Therapie zu setzen.

Nachdem *Sons* und *v. Mikulicz-Radecki* an unserer Klinik die Frage der Spezifität der Tuberkuline im Vergleich ihrer Wirkungen mit der von Proteinkörpern auf den tuberkulösen Organismus experimentell in einer Reihe von Tierversuchen und unter Benutzung der Intracutanreaktion am Menschen studiert hatten, schien es aussichtsreich, dieselbe Frage noch in anderer Beziehung zu verfolgen.

Die Intracutanreaktion, immer noch ein wenig geklärtes und viel umstrittenes Gebiet im Bereich der immunbiologischen Zustandsänderungen, kann hier keinen vollbefriedigenden Aufschluß bringen. Bei der Frage nach der Wirkungsweise eines Reizstoffes (der Ausdruck sei als möglichst neutral und unverbindlich für das Tuberkulin wie für Proteine hier gebraucht) kommt es uns neben seiner Wirkung auf den tuberkulösen Gesamtorganismus vor allem auf die entzündlichen und hyperämischen Veränderungen an, die er im tuberkulösen Herd hervorruft, und ihre mittelbaren Folgen. Von diesem Herd ist ja jede Wirkung überhaupt erst abhängig. Neben einer Ergänzung der früheren Tierversuche soll der Zweck dieser Arbeit daher hauptsächlich sein, die Wirkung von Proteinkörpern auf Tuberkulöse mit den bekannten Reaktionen auf subcutane Tuberkulineinverleibung zu vergleichen. Um bei diesem Vorgehen nach Möglichkeit Schädigungen zu vermeiden, wurden die Injektionen des Eiweißkörpers (durchweg Caseosan) in den Rahmen einer Alttuberkulintherapie eingefügt, so daß unter diesen Bedingungen vielleicht gleichzeitig ein Urteil über die Möglichkeiten einer Proteinkörpertherapie bei Tuberkulösen gewonnen werden konnte. Davon wird im 2. Teil der Arbeit die Rede sein.

I. Versuche an Meerschweinchen.

Als *Sons* unsere Klinik verließ, übernahm ich den Abschluß seiner Tierversuche und verfuhr zunächst ganz in seinem Sinne. Da der Proteingehalt der T.B. und der bekannten Tuberkuline den Grund für eine Identifizierung ihrer Reaktion mit jener der parenteral verabfolgten Proteinkörper bei chronischen Entzündungszuständen abgegeben hat, mußte jeder Vergleich ihrer Wirkungen von der Kenntnis ihres N-Gehalts ausgehen. Da die Konstanz dieses N-Gehalts weder bei Tuberkulinen noch bei den im Handel befindlichen Proteinkörpern eine gesicherte ist, überprüfte ich in einigen Kjeldahlbestimmungen, die hier wiedergegeben seien, die *Sons*schen Zahlen (in Klammern):



Es sind enthalten in

1 ccm Alttuberkulin (Stammlösung) 32,26 mg N (11,9 mg, dagegen Perlsucht 32,34)
1 „ Aolan . . . . 7,07 „ N (3,37)
1 „ Caseosan . . . . 6,79 „ N (5,67)
1 „ Abijon . . . . 5,39 „ N (—)

Die Differenzen sind nicht unbeträchtlich; für Caseosan geringer als für das Alttuberkulin. Ich benutzte meine Werte, um den möglichen N-Gehalt des Tuberkulins eher zu hoch als zu niedrig anzusetzen (*v. Hayek* schätzt nach *Ruppel* 1 ccm AT auf 30 mg Proteinsubstanzen). Das Tuberkulin ist in seiner Wirkung auf empfindliche tuberkulöse Herde in kleinsten Dosen dem Proteinkörper so weit überlegen, daß man bei diesem Vergleich den N-Gehalt des Tuberkulins getrost etwas zu seinem Nachteil berechnen darf, und wäre es, wie hier, vielleicht um das Dreifache. Es verhalten sich danach inbezug auf N-Gehalt

AT: Caseosan = 4,7 : 1
(„ : Aolan = 4,5 : 1)

oder eine bekannte Menge AT zur Errechnung des erforderlichen N-Gehalts x einer Caseosandosis

AT: x = 1 : 4,7.

Z. B. 0,3 ccm AT: x Cas. = 1 : 4,7
x „ = 1,41 ccm Caseosan

oder 0,5 AT: x „ = 1 : 4,7
„ = 1,35 ccm Caseosan.

Am 21. VI. 21 wurden 28 Meerschweinchen mit 1/3 Öse Tb. 9 hum. (Kultur vom 14. VI. 21 Reichs-Ges.-A.) infiziert, subcutan linke Kniekehle. Von diesen Tieren starben vorzeitig, ehe sie für Versuchszwecke benutzt werden konnten, 21 von Ende Juni bis Mitte Juli an Stallseuchen. Die vergleichenden Untersuchungen an den überlebenden Tieren hatten das folgende Ergebnis:

	Nr.	Datum der Injektion	Menge und Stoff intraperitoneal	Ergebnis
Infizierte Tiere	32	2. VIII. 21.	0,5 ccm Alttuberkulin (Stammlösung)	stirbt nach 8 Stunden
	45	„	0,3 ccm Alttuberkulin	„ „ 6 „
	39	„	2,5 „ Aolan	lebt bis Ende August
	42	„	3,0 „ Abijon	„ „ 31. „
	48	„	2,5 „ Caseosan	„ „ 25. „
Kontrolltiere	29	„	0,5 „ Alttuberkulin	überleben sämtlich bis Ende September
	28	„	0,3 „ „	
	55	„	2,5 „ Aolan	
	26	„	3,0 „ Abijon	
	27	„	2,5 „ Caseosan	

Am 24. VIII. 21 wurde der Versuch mit Tieren derselben Reihe wiederholt. Diesmal wurde 2 Tieren noch albumosefreies Tuberkulin injiziert, da *Sons* gefunden hatte, daß ein mit 0,5 ccm AF. (ip) gespritztes Tier noch 31 Tage überlebte, und vermutete, das verwandte Tuberkulin könnte in seiner Wirkung unzuverlässig sein *(Moro)*.

	Nr.	Datum der Injektion	Menge und Stoff intraperitoneal	Ergebnis
Infizierte Tiere	48	24.VIII.21	0,5 ccm Alttuberkulin	stirbt nach $5^1/_2$ Std.
	(ohne Nummer	„	0,3 „ „	lebt (?)
	49	„	0,5 „ albumosenfr. Tub.	stirbt nach 7 Std.
	37	„	0,3 „ „ „	„ „ $6^1/_2$ Std.
	42	„	3,0 Abijon	lebt bis 31. VIII.
	39	„	3,0 Caseosan	„ „ Ende August
Kontrolltiere	28	„	0,5 ccm Alttuberkulin	überleben bis Ende September
	26	„	0,3 „ „	
	27	„	0,5 „ albumosenfr. Tub.	
	29	„	0,3 „ „ „	
	55	„	3,0 „ Abijon	

Bei allen infizierten Tieren wurde autoptisch, makroskopisch und mikroskopisch Tuberkulose nachgewiesen. Die tuberkulösen Veränderungen waren durchweg von ziemlich gleicher Ausdehnung, bei den Anfang August gestorbenen Tieren natürlich wesentlich geringer. Neben den linkseitigen Leistendrüsen waren am stärksten die Milz, danach die Leber erkrankt, die später eingegangenen Tiere wiesen außerdem sämtlich ausgedehnte Knötchen in den Lungen auf. Über das Schicksal des Tieres „ohne Nummer" ist mir leider nichts bekannt geworden. Der Todestag ist mir unbekannt geblieben, ebenso vermisse ich das Sektionsprotokoll. Der Ausfall ist daher nicht zu verwerten; möglicherweise handelte es sich überhaupt um ein Kontrolltier.

Das Ergebnis der beiden Versuche ist augenfällig. Es handelt sich bei den Proteinkörperinjektionen um die gleiche bis doppelte Stickstoffmenge, als sich aus dem Tuberkulin berechnen läßt; trotzdem überleben alle mit ihnen gespritzten Tiere. Ich halte dabei in dem 2. Versuch für die Tiere Nr. 42 und 39 die Dauer von einer Woche für ausreichend als Beweis; Ende August bestand die verhältnismäßig massige Infektion ($^1/_3$ Öse) über 2 Monate und mußte auch spontan zum Tode führen.

Am 14. XII. 21 wurden 10 Tiere mit $^1/_6$ Öse Tb. 1 (Stuttgart 17) hum. (Kultur vom 8. X. 21 Reichs-Ges.-Amt) in der gleichen Weise infiziert. Von diesen Tieren starben vorzeitig 7, durchweg an

Lobulärpneumonien, eins an Pleuraempyem (im Ausstrich-Eiter keine Tbc.-B.). Es standen also nur 3 Tiere zur Verfügung. Am 26. I. 22 erhielt Tier Nr. 6 um $12^{30\,h}$ 0,5 ccm Alttuberkulinstammlösung intraperitoneal. Es starb nach 5 Stunden. $^1/_2$ Stunde später wurden die Tiere Nr. 7 und Nr. 10, die zur gleichen Zeit ($12^{30\,h}$) 3,0 ccm Caseosan bzw. 5 ccm sterilisierte Kuhmilch intraperitoneal bekommen hatten, durch Schlag auf den Hinterkopf getötet. Sie waren vorher vollkommen munter und gaben keinerlei Krankheitszeichen zu erkennen, als Nr. 6 sich längst in der Agone befand. Soweit wäre der Versuch als eine gleichartige Bestätigung der Vorversuche zu betrachten.

Zweck der Versuchsanordnung war nun außerdem, autoptisch und histologisch auf Veränderungen zu achten, die vielleicht als *Herdreaktionen* angesprochen werden könnten. Die Temperaturmessungen bei früheren Tierversuchen hatten uns keine eindeutigen Anhaltspunkte geben können, wann man die zeitliche Höhe einer Reaktion anzunehmen hat. Da die bisher mit Proteinkörpern gespritzten Tiere nie auf der Höhe einer Reaktion eingegangen waren, wurden Nr. 7 und 10 eben annähernd gleichzeitig mit dem Tod des AT.-Tiers getötet.

Die Sektionsbefunde der Tiere sind nun folgende:

Nr. 6: In der Bauchhöhle etwas sanguinolente Flüssigkeit. Leistendrüsen links kleinerbsengroß, verkäst. Därme und Magen stark gebläht, intensiv gerötet. Dieselbe intensive Rötung zeigen alle Abdominalorgane (Leber, Milz, Nieren, Nebennieren). Besonders die Milz fällt durch ihre Größe und ihren Blutreichtum auf. In Leber und Milz zahlreiche Knötchen, Lunge makroskopisch frei. Hilusdrüsen etwas geschwollen, nicht verkäst.

Nr. 7: Leistendrüsen kleinerbsengroß, verkäst. Retroperitonealdrüsen vergrößert, verkäst. In der freien Bauchhöhle in Spuren etwas trüb seröse Flüssigkeit. Därme wenig aufgetrieben, blaß. Leber zeigt nur spärliche Tuberkel. Milz zahlreiche große Knötchen. Milz im ganzen kleiner als bei Nr. 6, auch kein auffallender Blutreichtum. Lungen klein, blasse Partien mit dunkelroten wechselnd (aspiriertes Blut). Nieren und Nebennieren o. B., kleiner als bei Nr. 6.

Nr. 10: Leistendrüsen links bohnengroß, verkäst. Retroperitonealdrüsen vergrößert, verkäst. Im Abdomen mehrere Kubikzentimeter milchiger Flüssigkeit. Leber makroskopisch keine sicheren Knötchen. Milz sehr klein, deutliche Knötchen. Abdominalorgane im ganzen eher blaß als blutreich. Lungen wie bei Nr. 7.

Auch mikroskopisch fand sich in Schnitten von Hämatoxylin-Eosin-Färbung dieser auffallende Unterschied im Blutreichtum der tuberkulös erkrankten Organe bei den drei Tieren; eine starke Hyperämie in Umgebung der Herde von Tier Nr. 6. Vielleicht kann diese Hyperämie als Herdreaktion angesprochen werden; immerhin könnte der Blutverlust der getöteten Tiere eine Rolle spielen. Das genaue Studium derartiger Veränderungen müßte natürlich eine größere

Versuchsreihe umfassen und setzt pathologische Schulung voraus. Herr Dr. *Siegel* ging mir bei der histologischen Beurteilung der Präparate hilfreich zur Hand, wofür ihm an dieser Stelle gedankt sei.

II. Subcutane Alttuberkulin- und Caseosaninjektionen bei tuberkulösen Menschen.

Während diese Tierversuche, wie angenommen, in gleicher Weise ausfielen wie die von *Sons* und *v. Mikulicz* unternommenen und sie also weiter bestätigten, interessierte es mich vor allem, die Wirkung subcutan oder intramuskulär einverleibter Proteinkörper am tuberkulösen Menschen zu beobachten. Ist nach *Schmidt* das Tuberkulin in der Therapie Tuberkulöser entbehrlich? Lassen sich mit Eiweißstoffen unspezifischer Art (ich wählte hauptsächlich Caseosan) Herd- und Allgemeinreaktionen nach Art der Tuberkulinreaktionen erzielen, und welche Mengen sind dazu erforderlich? Es mußten die Injektionen vergleichsweise an demselben Patienten durchgeführt werden, da die Empfindlichkeit Tuberkulöser gegen spezifische wie unspezifische Reize eine durchaus individuelle ist und Kranke mit klinisch ganz gleichem Befund in dieser Beziehung weit verschieden reagieren. Andrerseits ist aber auch an einem Individuum diese Empfindlichkeit keine konstante, sondern stetigen Verschiebungen, Entwicklungen nach der einen oder nach der anderen Seite unterworfen. Wer heute auf 1 mg AT z. B. reagiert, braucht es in 14 Tagen durchaus nicht mehr zu tun, und umgekehrt. So wird die nach dem N-Gehalt des Tuberkulins errechnete Caseosandosis nicht mehr die gleichen Verhältnisse antreffen, nachdem auf eine bestimmte Tuberkulingabe eine Reaktion erfolgte. Jede Reaktion muß das immunbiologische Zustandsbild verschieben, nach welcher Seite erkennen wir eigentlich erst aus der Antwort auf die nächste Injektion — sc. des *gleichen*, quantitativ und qualitativ genau bekannten Reizstoffes. Hier bleiben also 2 Unbekannte in der Rechnung (1. welche Caseosanmenge macht eine ähnliche Reaktion; 2. wie stark ist im Augenblick die Reaktionsempfindlichkeit des Herds?). Man wird die eine — nämlich die Frage der veränderten Reaktionsfähigkeit — notgedrungen vernachlässigen dürfen, wenn auf der andern Seite sich sinnfällige Unterschiede der Dosengröße erweisen lassen. Es mußte also möglichst gezeigt werden, daß nicht nur eine Dosis Caseoson vom *gleichen* N-Gehalt wie die entsprechende AT-Gabe dort keine Reaktion macht, wo diese AT-Gabe eine auslöste, sondern auch die *doppelte*, *vielfache*, ja eventuell 100- oder 1000fache nicht.

Ich bin im allgemeinen so vorgegangen, *daß ich in den Turnus einer ordnungsmäßigen Tuberkulintherapie dann eine Caseosaninjektion*



einschob, wenn die letzte AT-Menge eine deutliche Reaktion gemacht hatte. Dabei kam die Stichreaktion weniger in Frage; neben der Herdreaktion mußte die Allgemeinreaktion die wichtigere Komponente dieser Reaktion bilden — die *Herd*reaktion, weil die Frage nach der Spezifität eines Reizstoffes hauptsächlich durch die Wirkung auf den besonderen Krankheitsherd entschieden wird; die *Allgemein*reaktion, weil sie unter Umständen die objektivere sein kann. Unsere Fälle gehören durchweg zur Gruppe der tertiären Phthisen mit vorgeschrittenen Lungenprozessen. Die initialen Fälle lassen sich meistens nicht lange in der Klinik halten. Es sind also vorwiegend Patienten mit ausgedehnten Veränderungen, häufig mit Kavernenbildung, die ständig reichlich physikalisch nachweisbare Symptome aufweisen. Dabei hat die Zunahme von Rasselgeräuschen über Partien, wo schon vorher welche gehört wurden, nicht immer Beweiskräftiges und ist dem subjektiven Entscheid des Untersuchers mehr oder weniger unterworfen. Eine genaue, möglichst 4 malige tägliche Temperaturmessung bietet da häufig die bessere Handhabe für die Beurteilung der Reaktionen und die Leitung der Therapie.

Durch das Vorgehen der nachzeitigen Caseosaninjektion wird die Beurteilung der Wirksamkeit des Caseosans wahrscheinlich oft etwas zugunsten einer stärkeren Wirkung verschoben. Nach allgemeingültigen Anschauungen sind grob merkbare Tuberkulinreaktionen (deutliche Herd-, starke Allgemeinreaktion) nicht die besten, sondern stehen an der Grenze des Tuberkulinschadens. Bei einigen der im folgenden beschriebenen Reaktionen wird man zweifellos den Eindruck eines Schadens, d. h. einer Steigerung der Empfindlichkeit des Herdes mit Neigung zur Propagation gewinnen. Der dann einsetzende Reiz wird also häufig nur ein kleinerer zu sein brauchen, um ähnliche Effekte zu erzielen. (Selbstverständlich ist bei mittleren Reaktionen ebensooft das Umgekehrte, die Resistenzsteigerung möglich. Sonst müßten wir ja immer in der Dosierung nach einer Reaktion heruntergehen.)

Da mir die Wirkung des Caseosans auf Lungenherde durchaus unbekannt war, mußte die vertraute AT-Therapie als Maßstab dienen. Im Anfang wurden ganz kleine Mengen Caseosan (z. B. 0,003 ccm entsprechend 0,5 mg AT) injiziert, nachdem ähnlich wie beim Tuberkulin Verdünnungen hergestellt waren. Nachdem sich dann zeigte, daß derartige Dosen wohl *nie* eine Reaktion hervorrufen können, blieben wir bei der Stammlösung und begnügten uns mit dem Herabgehen auf 2 bis 3 Strich. Schon diese Stellungnahme in der Mengenfrage beleuchtet deutlich die Überlegenheit des Tuberkulins, so daß man dem Caseosan ruhig quasi den Vorsprung einräumen konnte, vielleicht öfters als das Tuberkulin einen empfindlich gemachten

Boden anzutreffen. Es konnte durch dieses Vorgehen unsere Frage ja nur sicherer entschieden werden.

Der zeitlichen Entstehung und Entwicklung der Versuchsbedingungen folgend — tastende evtl. sehr kleine Mengen von möglichst gleichem N-Gehalt im Beginn, später $^1/_2$—3 ccm Caseosan — sollen im folgenden die Versuchsprotokolle wiedergegeben werden. Zunächst soll der Versuch gemacht werden, die Frage zu beantworten: lösen Caseosaninjektionen von gleichem N-Gehalt wie entsprechende AT-Dosen auch eine Reaktion aus, wenn die AT-Injektion dieses bewirkte? dann, da hierauf durchweg eine verneinende Antwort erfolgte, möglichst die entsprechende Caseosanmenge gefunden werden, die dann imstande war, reaktiv zu wirken. Zuletzt soll ohne Anhaltspunkte für die Allergieverhältnisse des betreffenden Falles, wie sie durch eine Tuberkulinreaktion in positivem Sinne gegeben werden, in beliebigen Fällen stets eine relativ gleiche Caseosanmenge (1—2 ccm) injiziert werden, um festzustellen, ob vielleicht diese Proteinkörpermenge konstant Reaktionen macht, unabhängig von immunbiologischen Verhältnissen. Eine scharfe Trennung in 3 Gruppen wird sich dabei nicht durchführen lassen, immerhin soll möglichst nach dieser Disposition vorgegangen werden.

Fall Nr. 1: La., Friedrich, 39jähriger Arbeiter. 14. IX. 21, bei Abschluß der Arbeit noch in stationärer Behandlung.

Diagn.: Proliferierend-indurierende Tuberkulose beider Oberlappen.

Hereditär o. B. Seit 1916 lungenkrank, öfters Hämoptoe. — Mäßiger Ernährungs- und Kräftezustand. Durchweg afebril. Ausgedehnte Prozesse in beiden Oberlappen, geringere in den Unterlappen, Mischung produktiver Herde mit alten cirrhotischen Prozessen. Verdacht auf Cavum r. o. Pleuraschwarte l., Verziehung des Herzens nach l. Sputummenge: zwischen 50 und 100 ccm in 24 Std., T.B. +. Immunbiologisch: allergisch mit geringer Tendenz zur positiven Anergie. (Wir verwenden die Ausdrücke positive und negative Anergie im Sinne *v. Hayeks*).

Gewicht bei Aufnahme 63,5 kg,
Ende März 68,3 „ ,
häufig schwankend.

Therapie: AT, Beginn mit 0,001 mg, bisher bis 40 mg.

Schon bei den Anfangsdosen häufig leichte Temperatursteigerungen, keine deutlichen Herdreaktionen.

Injektion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen ° 8h	12h	4h	8h	Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
0,2 mg AT	28. X.	normal				50	reaktionslos
	31. X.	36,6	37,1	37,4	**37,8**	70	
0,5 mg AT	1. XI.	36,5	36,8	37,3	**40,0**	**100**	Erbrechen StR θ
	2. XI.	**39,0**	**38,4**	**38,1**	**38,0**	50	**HR** +
	3. XI.	36,8	37,0	37,0	37,2	50	
	4.—6. XI.	normal				50	



(Fortsetzung.)

Injektion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen ° 8^h	12^h	4^h	8^h	Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
0,003 ccm Caseosan	7. XI.	36,4	36,5	36,6	36,0	50	2 St. auf; Höhensonne
	8. XI.	36,6	37,0	36,9	37,2	40	StR θ
	9. XI.	36,3	36,6	36,4	37,2	50	HR θ
0,005 ccm Cas.	10. XI.	36,2	36,6	37,1	37,1	50	StR θ
	11. XI.	36,3	**37,6**	37,0	37,2	50	HR θ
	12. XI.	36,5	36,3	36,8	36,8	50	Bettruhe
	13. u. 14. XI.	normal				50	
0,5 mg AT	15. XI.	36,8	37,0	37,0	37,4	50	StR } θ
	16. XI.	36,0	37,4	**37,7**	**37,7**	50	HR } θ
	17. XI.	**31,1**	37,0	37,0	37,5	50	
	18. XI.	36,6	37,2	**38,0**	**37,6**	50	
	19. XI.	normal				} 50—100	
	20. XI.			**37,9**	**37,8**	}	
	21.—23. XI.	normal				}	4 Std. auf
0,05 ccm Cas.	24. XI.	36,4	36,7	37,1	37,4	50	StR } θ
	25. XI.	36,6	37,4	36,8	37,4	50	HR } θ
	26. XI.	36,4	37,2	37,4	37,5	50	
0,5 mg AT	29. XI.	normal					keine Reaktion

Bemerkung: StR = Stichreaktion; θ = nicht nachweisbar;
HR = Herdreaktion; + = vorhanden.

Dgl. im wesentlichen bis 5 mg; hierbei Allgemeinreaktion bis 38°, Stichreaktion, Husten vermehrt, Auswurfmenge steigt auf 200 ccm. Physikalisch keine sichere Änderung. Dann bis 30 mg gut vertragen.

Injektion von	Datum 1922	Rektale Temperaturen ° 8^h	12^h	4^h	8^h	Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
	13. III.	36,6	36,8	37,1	37,3	100	
40 mg AT	14. III.	36,4	37,0	37,1	**38,5**	**250**	**StR** +
	15. III.	**38,9**	37,4	36,8	37,3	100	**HR** +
	16. III.	36,4	37,2	37,5	37,1	100	
	17.—20. III.	normal				50	
0,5 ccm Cas.	21. III.	36,4	37,0	36,5	37,0	40	
	22. III.	36,1	37,0	36,8	37,2	70	StR } θ
	23. III.	36,6	37,0	37,2	37,2	100	HR } θ
1,0 ccm Cas.	24. III.	36,4	37,3	37,2	**37,6**	90	StR +
	25. III.	36,0	37,0	37,0	36,8	90	HR θ
	26. III.	36,2	37,0	37,2	37,0	60	
	27. III.	36,6	37,2	36,9	36,9	50	
40 mg AT	28. III.	36,3	36,6	37,2	**39,0**	**100**	**StR** +
	29. III.	**37,6**	**37,7**	**37,7**	37,5	**150**	**HR** +
	30. III.	36,7	36,7				(mehr Husten) vorne Rg >

Der Fall zeigt folgendes:
Es verhalten sich 0,5 mg AT : x Cas. = 1 : 4,7
x = 2,35 mg
= 0,00235 ccm Cas.

Während also 0,5 mg AT am 1. XI. eine starke Allgemeinreaktion und eine deutliche Herdreaktion auslöst, wird die entsprechende Menge Caseosan = 0,003 ccm *reaktionslos* vertragen, ebenso am 10. XI. die doppelte Menge von 0,005 ccm. Am 15. XI. auf 0,5 mg AT eine fragliche Allgemeinreaktion; 0,05 ccm Caseosan = *20fache N-Menge keine Reaktion*. Dasselbe Verhalten läßt sich im März bei 40 mg AT noch einmal zeigen:

40 mg AT : x Cas. = 1 : 4,7
x = 188 mg
= 0,2 ccm Cas.

40 mg AT ruft wieder deutliche Allgemein- und Herdreaktion hervor; 0,5 ccm und 1,0 ccm Caseosan keine Reaktion; am 28. März auf 40 mg AT wieder starke Allgemein-, deutliche Herdreaktion, als Zeichen, daß die Herdempfindlichkeit inzwischen nicht abgenommen hat.

Fall Nr. 2: Pat., Hermann, 18jähriger Knecht.
18. V. bis 18. VI. 1921 und 30. VI. 1921 bis 27. I. 1922.

Diagnose: Proliferierend-indurierende Tbc. beider Oberlappen l>r. Hereditär belastet (Vater an Tbc. gestorben, Mutter krank). Seit November 1920 suspekte Anamnese. — Guter Allgemeinzustand; subfebril. Klinisch und röntgenologisch produktive Herde mit cirrhotischen Veränderungen gemischt im Bereich des linken Oberlappens, kleine Pleuraadhäsion l.; geringere Veränderungen im mittleren Drittel des r. Oberlappens. Sputummenge etwa 50 ccm; T.B.+ Immunbiologisch: schwach allergisch, Neigung zu positiver Anergie. Bei Entlassung Sputum T.B.θ.

Gewicht bei Aufnahme 49,4 kg;
bei Entlassung 55,0 kg (Heilstätte).

Therapie: AT, Beginn mit 0,01 mg, durchgeführt bis 60 mg. Bis 40 mg keine stärkere Reaktion, leichte Temperatur-Steigerungen im Verlauf der Injektionstherapie bisweilen, ebenso Stichreaktionen.

Nach mehrtägiger fieberfreier Vorperiode (s. folgende Tabelle).

Es scheint mir zweifelhaft, ob man die Temperatursteigerung auf 38,0° am 4. Tag noch als Allgemeinreaktion auf das Caseosan auffassen darf, viel eher auf Aufstehen und Höhensonne. Jedenfalls läßt sie sich mit dem Fieber am 25. und 26. X. nicht vergleichen; damals Herd- und Stichreaktion, beide fehlen jetzt. Die Menge von 0,3 ccm Caseosan entspricht im N-Gehalt ziemlich genau einer Dosis von 60 mg AT:

60 : x = 1 : 4,7
x = 282 mg
= 0,3 ccm Caseosan.



Injektion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen ° 8h	12h	4h	8h	Menge d. Sputums in ccm	Bemerkungen
	23. X.	36,7	37,4	37,5	37,5	50	
	24. X.	36,6	37,3	37,5	37,5	50	
60 mg AT	25. X.	36,4	37,3	37,2	**39,8**	90	**StR** +
	26. X.	**39,5**	**38,8**	**38,3**	**38,4**	100	**HR** +
	27. X.	37,1	37,3	37,0	37,5	150	
	28. X.	36,8	37,2	37,1	37,3	70	
	29. X	36,1	37,5	37,5	37,5	40	
	30. X.	36,6	36,7	37,3	37,3	50	
	1. b. 4. XI.		normal			150	
0,3 ccm Cas	5. XI.	36,3	37,5	37,0	37,5	100	**StR** } θ
	6. XI.	36,3	37,4	37,4	37,4	100	**HR** } θ
	7. XI.	36,4	37,4	**37,6**	**37,6**	140	Aufstehen
	8. XI.	36,3	37,3	37,4	*38,0*	100	Höhensonne

Es folgt jetzt wieder eine fieberfreie Periode bis zum 17. XI. unter symptomatischer Therapie.

Injektion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen ° 8h	12h	4h	8h	Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
	16. XI.	36,4	37,2	37,2	37,3	60	
	17. XI.	36,3	37,0	37,1	37,4	50	Höhensonne
60 mg AT	18. XI.	36,4	37,5	**39,2**	**40,5**	**100**	StR θ
	19. XI.	**39,2**	**38,0**	36,4	36,8	100	HR ?
	20. XI.	37,4	37,3	37,5	37,3	120	
	21. XI.	36,5	36,9	37,0	37,4	100	

Patient klagt am 18. und 19. über stärkeren Husten (und Auswurf). Obj. Rasselgeräusche gleich. Keine Reaktion der Einstichstelle, dagegen Aufflammen alter Intracutanquaddeln vom 7. XI.

(AT 0,1 ccm Lsg. 1 : 1 Million
dgl. 1 : 100 000
dgl. 1 : 10 000).

Die Caseosaneinstichstelle ist nicht mehr aufzufinden. Nachdem Patient sich wieder im alten fieberfreien Zustand befindet, die Auswurfmenge auf 50 ccm zurückgegangen ist, erfolgt am 6. XII. eine Injektion von 0,5 ccm Caseosan (s. folgende Tabelle):

Der Fall zeigt also bei 60 mg AT, anscheinend seiner derzeitigen Grenzdosis, konstant eine äußerst kräftige, prompt einsetzende Reaktion, während die eingeschaltete Dosis Caseosan von gleichem N-Gehalt keine, die folgenden 0,5 und 0,7 ccm (also fast bzw. mehr als doppelte N-Menge) *nur schwache*, *verschleppte Reaktionen* auslösen, jedenfalls *keine merkliche Herdreaktion*. Die Temperaturen des 25. XII. sind noch angeführt, um zu zeigen, daß derartige Temperatur-

Injektion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen ° 8h	12h	4h	8h	Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
	5. XII.	36,4		37,3		50	
0,5 ccm Cas.	6. XII.	36,3		37,5		45	StR } θ
	7. XII.	36,6		**37,6**		45	HR } θ
	8. XII.	36,4		**38,0**		50	
	9. XII.	36,0		37,4		**100**	
	10. XII.	36,0		37,2		90	
	-20. XII.	normal					
0,7 ccm Cas.	21. XII.	36,4		37,0		50	StR ÷
	22. XII.	36,5		**38,0**		**100**	HR θ
	23. XII.	36,5		37,4		**120**	
	24. XII.	36,4		37,0		50	
	25. XII.	36,3		**38,5**		**100**	
	26. XII.	36,3		37,5		**70**	

steigerungen, wie Caseosan sie hervorrief (?), auch ohne deutlichen Grund, durch jeden andern unspezifischen Reiz bei diesem Fall auftreten konnten.

Fall Nr. 3: Ra., Lisbeth, 16jährige Haustochter. 8. VI. bis 8. XII. 1921.

Diagnose: Proliferierend-indurierende Tbc. beider Oberlappen l>r. Larynx-Tbc. Erbliche Belastung fraglich. Früher nie krank. Seit November 1918 (nach Grippe Tbc.-suspekte Anamnese. — Guter Ernährungszustand. Nach Periode subfebriler Temperaturen im wesentlichen afebriler Verlauf. Klinisch und röntgenologisch vorwiegend proliferierende Spitzenherde, geringere in der Hilusgegend l.>r. Initialer spezifischer Larynxprozeß. Sputummenge wechselnd, 60 und weniger ccm, T. B. +. Immunbiologisch: stark allergisch. Unter vorsichtiger AT- und Krysolganbehandlung Besserung des Lungen- und Kehlkopfbefundes.

Gewicht bei Aufnahme 57,6 kg,
bei Entlassung 60,5 kg (Heilstätte).

Therapie: AT, Beginn mit 0,001 mg, durchgeführt bis 5 mg. Auf relativ geringe Dosen oft Temperatursteigerung und Herdreaktion (bei 0,07 mg z. B. bis 39,0°). Zuletzt 2 mg gut vertragen.

Injektion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen ° 8h	12h	4h	8h	Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
	27. X.	36,7	37,4	37,0	37,1	40	
3 mg AT	28. X.	36,7	37,2	37,3	37,2	50	StR ÷
	29. X.	**37,4**	**38,1**	**38,2**	37,5	40	HR θ
	30. X.	36,5	36,9	37,2	37,1	50	
	31. X.	36,8	37,0	37,0	36,8	50	
0,02 ccm Cas.	1. XI.	36,6	37,2	37,2	36,5	40	StR } θ
	2. XI.	36,5	36,9	37,1	36,7	40	HR } θ 0,2 Kry-
	3. XI.	36,7	37,1	37,1	36,7	30	solgan.
	4. XI.	36,6	37,1	37,3	36,4	30	
0,2 ccm Cas.	5. XI	36,5	37,0	37,0	36,7	40	StR (÷)
	6. XI.	36,7	37,2	37,4	37,0	20	HR θ
	b. 10. XI.	normal					
3 mg AT	11. XI.	36,5	37,4	37,2	37,0	20	StR +
	12. XI.	37,2	**37,9**	**38,0**	**37,8**	30	HR θ (Brust-
	13. XI.	36,7	37,3	37,2	36,8	20	schmerzen)



Einer Menge von 3 mg AT würde in bezug auf den N-Gehalt 0,014 ccm Caseosan entsprechen. Für 3 mg AT besteht eine ziemlich konstante Empfindlichkeit (am 25. XI. erfolgt auf 3 mg eine ganz ähnliche Reaktion [$38,0^0$], erst am 28. reaktionslos vertragen; am 1. XII. auf 3 mg $37,9^0$, am 5. XII. auf 5 m $38,1^0$ und deutliche Herdrektion), während sogar die 14fache N-Menge in 0,2 ccm Caseosan unter sonst gleichen Verhältnissen *reaktionslos* vertragen wird (ganz geringe Stichreaktion).

Fall Nr. 4: Zi., Frieda, 22jährige Haustochter. 8. VI. bis 19. XII. 1921. *Diagnose: Vorwiegend indurierende Tbc. der linken Lunge.* Vater an Lungenentzündung gestorben, eine Schwester an Hirnhautentzündung. Seit September 1918 Tbc.-Anamnese. — Mäßiger Ernährungs- und Kräftezustand; durchweg afebril. Ausgedehnter, vorwiegend cirrhotischer Prozeß der linken Lunge mit Pleuraschwarte und großer Caverne im Oberlappen. Linke Thoraxseite geschrumpft. Chronische Pharyngitis. Sputummenge: etwa 10—40 ccm durchschnittlich, T.B. +. Immunbiologisch: Neigung zu positiver Anergie.

Gewicht bei Aufnahme 57,3 kg,
bei Entlassung 61,3 kg (Heilstätte.

Stellt sich Mitte März 1922 mit 10 kg Gewichtszunahme und ganz geringem katarrhalischen Befund nach Rückkehr aus der Heilstätte vor.)

Therapie: AT, Beginn mit 0,05 mg, dann 0,1; durchgeführt bis 50 mg.

Bis 30 mg heine wesentliche Reaktion, Temperaturen normal, geringe Stich-, keine Herdreaktion.

Injektion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen ° 8^h	12^h	4^h	8^h	Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
	28. XI.	36,5	37,3	37,4	37,2	10	
40 mg AT	29. XI.	36,7	37,3	36,9	**40,2**	10	StR +
	30. XI.	**37,6**	**38,1**	**37,7**	37,4	10	HR θ
	1. X.	36,3	37,2	37,5	36,8	10	
40 mg AT	12. X.		normal				keine Reaktion
50 mg AT	27. X.	36,5	36,5	37,4	**38,0**	10	StR +
	28. X.	**37,5**	37,5	37,4	37,4	10	HR? (Husten >)
			normal			ca. 10	
50 mg AT	15. XI.	37,2	37,5	**37,9**	**39,8**	**80**	StR +
	16. XI.	**37,7**	**37,9**	**37,8**	**38,0**	40	HR? (Husten >)
	17. XI.	**37,3**	**37,7**	**37,8**	**37,7**	50	
	18. XI.	*37,4*	37,3	**37,7**	**37,6**	30	

Es folgt nach einigen fast fieberfreien Tagen vom 22. bis 30. XI. eine Periode febriler Temperaturen mit vermehrtem Auswurf, frischem pleuritischen Reiben und Brustschmerzen. Anscheinend bedeuten 50 mg die derzeitige Grenzdosis, vielleicht ist auch eine Aktivierung des Prozesses durch die letzte Injektion anzunehmen. Dieses Stadium mußte erst abgewartet werden, ehe vergleichsweise



Caseosan injiziert werden konnte. Man mußte erwarten, die Krankheitsherde gegen jegliche Reize empfindlicher zu finden. Ich injizierte am 6. XII. 0,5 ccm Caseosan (50 : x = 1 : 4,7; x = 235 mg = 0,235 ccm), also die doppelte N-Menge im Vergleich zu 50 mg AT.

Injektion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen °				Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
		8^h	12^h	4^h	8^h		
	4. XII.	36,9	37,3	37,5	37,5	30	
	5. XII.	37,0	37,3	37,5	37,4	20	
0,5 ccm Cas.	6. XII.	37,0	37,3	37,5	**37,6**	40	StR θ, HR θ; Neigung zu Nachtschweissen, Schmerzen im r. Schultergelenk. Obj. o. B. Halsschmerzen (Pharingitis).
	7. XII.	37,0	37,4	37,5	**37,6**	10	
	8. XII.	37,3	37,5	*37,8*	37,6	10	
	9. XII.	37,2	37,3	37,4	**37,8**	20	
	10. XII.	37,0	**37,6**	37,5	37,6	40	
	fieberfrei (nicht über 37,5)						

Pat. fühlt sich wieder wohler, hat auch am 6. XII. und am 13. XII wieder an Gewicht zugenommen, das unter den letzten AT-Dosen zurückgegangen war. Der Tukerkulinschaden (?) scheint überwunden.

Injektion von	Datum 1921	rektale Temperaturen				Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
		8^h	12^h	4^h	8^h		
	15. XII.	36,9	37,4	37,5	37,4	25	
1 ccm Cas.	16. XII.	36,7	37,3	37,3	37,5	10	StR, HR θ
	17. XII.	36,8	37,3	37,5	37,5	20	
	18. XII.	36,9	37,3	37,5	37,5	10	
	19. XII.	36,7	entlassen				

1 ccm Caseosan enthält über die 4 fache N-Menge von 50 mg AT; es wird *ohne jede Reaktion* vertragen. Die Injektion von 0,5 ccm am 6. XII. trifft wahrscheinlich einen weniger widerstandsfähigen Organismus. Eine sichere Reaktion ist auch hierbei nicht zu verzeichnen; wobei unentschieden gelassen werden muss, ob Schulter- und Halsaffektion als Ursache der geringen Temperatursteigerungen anzusprechen sind oder als Begleit- und Folgeerscheinung einer verschleppten Allgemeinreaktion durch Caseosan:

Fall Nr. 5: Kl., Heinrich, 32 jähriger Arbeiter. 28. X. 1921 bis 8. II. 1922.

Diagnose: Proliferierend-indurierende Tbc. beider Oberlappen r. > l. Vater und Schwester an Tbc gestorben. Schon als Kind Neigung zu Husten und Erkältungen. Seit September 1921 deutliche Tbc.-Anamnese. — Guter Ernährungszustand. Im Beginn subfebril, später durchweg afebril. Klinisch und röntgenologisch vorwiegend idurierende Prozesse der r. Lunge. Pleuraschwarte



und Kaverne r. o. Sputummenge zwischen 50 und 100 ccm, T.B. ÷. Immunbiologisch Neigung zu positiver Anergie. Anfangs geringer Katarrh, der im Verlauf der Behandlung verschwindet.

Gewicht bei Aufnahme 61,4 kg,
bei Entlassung 65,7 kg.

Therapie: AT, Beginn mit 0,01 mg, ambulant bisher bis 1 mg.

Inkjetion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen ° 8^h	12^h	4^h	8	Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
0,01 mg AT	4. XI.			*37,9*			
		normal					
0,07 mg AT	27. XI.	37,6	37,0	36,8	37,0	60	StR } θ
	28 XI.	37,0	36,8	37,3	**37,8**	**100**	HR } θ
	29. XI.	**37,3**	**36,6**	**38,0**	**37,8**	50	
	30. XI	37,0	37,2	37,3	37,3	60	
		normal				20	
0,1 mg AT	3. I. 1922	36,8	37,0	37,4	37,5	**50**	**StR** +
	4. I.	**37,5**	37,0	37,3	37,0	20	**HR** ÷
	5. I.	**37,5**	36,5	37,5	37,4	50	
	6. I.	37,2	37,0	37,5	37,4	100	
0,2—04 mg AT	17.-24.I.	normal					keine Reaktion

Injektion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen 8^h	12^h	4^h	8^h	Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
	26. I.	36,8	37,2	36,8	36,5	40	
0.5 ccm Caseosan	27. I	36,6	37,0	36,8	36,4	20	StR } θ
	28. I.	36,8	37,4	37,3	36,8	40	HR } θ
	29. I	36,5	37,2	37,1	37,3	50	
	30. I.	36,5	37,0	37,2	36,8	100	
0,5 mg AT	3. II.	normal					keine Reaktion
0,7 „ „	7. II.						
	8. II	entlassen					
1 mg AT	14. II.	36,5		**38,5**			**StR** +
	15. II.	**37,5**		**37,6**			HR θ
	16. II.	36,4		**37,8**			

Es bleibt also die Injektion von 0,5 ccm Caseosan *ohne jede Reaktion* (N-Gehalt entsprechend 100 mg AT), während vorher 0,07 und 0,1 mg, nachher 1 mg AT Reaktionen auslösen.

Fall Nr. 6: Pe., Alfred, 23jähriger Sattler. 23. IV. bis 25. IV. 21, verlegt in Halsklinik zwecks Tracheotomie.

4. V. Wiederaufnahme, Ende März 1922 noch in stationärer Behandlung.

Diagnose: Proliferierend-indurierende Tuberkulose beider Lungen; Larynxtuberkulose.

Hereditär o. B. Taubstumm. Seit März 1921 Tuberkulose-Anamnese, starke Atemnot. — Dürftiger Ernährungszustand. Subfebril, später meist afebril. Ausgedehnte vorwiegend proliferierende Prozesse in beiden Oberlappen mit

großer Caverne rechts oben, geringere in Unterlappen. Sputummenge zwischen 50 und 100 ccm, T.B. +. Kehlkopf: Zunächst Larynxödem infolge spezifischer infiltrativer Prozesse, keine Ulcera. Starke Stenosebeschwerden. Tracheotomie, dann durch Dauerkanüle Stillstellung des Kehlkopfs mit sehr gutem Heilungserfolg. Immunbiologisch zunächst unentschieden, schwach allergisch, später Neigung zu positiver Anergie. Lungenprozeß zeigt unter spezifischer Behandlung ganz gute Indurationstendenz.

Gewicht bei Aufnahme 46,7 kg.
„ Mitte März 53,0 „

Therapie: Zunächst M.Tb.R., dann AT; Beginn mit 0,01 mg, durchgeführt bis 80 mg.

Am 18. X. werden 60 mg AT, wie bisher alle Injektionen, reaktionslos vertragen. Am 1. XI. werden 80 mg injiziert, die eine derart heftige und nachhaltige Reaktion hervorrufen, daß man von Tuberkulinschaden sprechen muß. Es folgt eine Periode hochfebriler, dann allmählich abklingender Temperaturen, die sich erst Ende November der Norm nähern bzw. sie erreicht haben. Wenige Tage nach der Injektion setzt eine Pleuritis sicca links ein; die katarrhalischen Erscheinungen über beiden Lungen sind vermehrt; es entsteht eine Rekurrenslähmung, wahrscheinlich durch frisch geschwollene Drüsenpakete verursacht. Die bereits entfernte Trachealkanüle mußte wieder eingelegt werden. Das Körpergewicht nimmt um 3 kg ab; öfters Erbrechen. Erst im Dezember und Januar trat eine Annäherung an den alten Zustand wieder ein, wenn auch in Temperatur, Gewicht und Allgemeinbefinden sich noch eine gewisse Labilität geltend machte. Noch im Januar erfolgten Temperatursteigerungen nach mehrstündigem Aufstehen. Zur Zeit geht es dem Patienten recht gut. Es ist anzunehmen, daß nach diesem Ereignis zu Vergleichszwecken verabfolgte Caseosaninjektionen einen ungünstigen Boden vorfinden. Ich lasse jetzt die tabellarische Übersicht zum Vergleich folgen:

Injektion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen ° 8h	12h	4h	8h	Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
	31. X.	36,5		37,5	37,5	50	
80 mg AT	1. XI.	36,8	**37,6**	**39,0**	**40,2**	50	**Erbrechen StR θ**
	2. XI.	**39,5**	**38,8**	**38,1**	**38,5**	60	**HR +**
	3. XI.	**37,5**	**37,8**	**37,7**	**38,0**	60	**Rekurrenslähm.**
	4. XI.	**37,5**	**38,1**	**37,8**	**38,2**	50	**Pleuritis**
	5. XI.	**38,2**	**38,6**	**38,1**	**39,0**	50	
	6. XI.	**38,1**	**38,6**	**39,0**	**38,5**	50	

usw. bis 12. XI. dann wesentlich leicht- bzw. subfebril, immerhin an einzelnen Tagen, zuletzt am 26. XI. bis 39°. Vom 28. XI. bis Ende Dezember afebril, gelegentlich subfebril. Sputummenge um 100 ccm.





Injektion von	Datum 1922	Rektale Temperaturen ° 8h	12h	4h	8h	Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
	2. I.	36,6	37,5	**37,7**	**38,3**	100	Aufstehen! Bettruhe
	5. I.	36,0	37,3	37,1	37,5	50	
1 ccm Caseosan	6. I.	36,5	**37,8**	37,5	37,5	**100**	StR θ
	7. I.	36,1	37,4	37,2	37,3	50	HR θ
	normal						
	11. I.				38,0		
	16. I.	36,2	37,3	37,0	37,5	50	
2 ccm Caseosan	17. I.	36,2	37,0	37,5	37,3	50	StR θ
	18. I.	36,1	37,3	37,1	37,2	**90**	
	19. I.	36,4	37,4	37,6	37,5	**100**	3 Std. a. Rg > HR ?
	20. I.	37,3	37,5	37,5	**38,1**	60	3 Std. a. u. Höhensonne
	normal						
	26. I.	36,0	37,3	37,1	37,1	80	
2,5 ccm Caseosan	27. I.	36,1	37,3	**38,0**	**38,4**	50	StR } θ
	28. I.	37,0	37,5	37,3	37,2	70	HR } θ
	29. I.	36,0	36,9	37,0	37,3	70	
	30. I.	36,5	37,1	37,0	37,2		
	normal						
	6. II.	36,3	37,4	37,3	37,1	60	1 Stunde auf
2,5 ccm Caseosan	7. II.	36,1	37,5	**37,8**	**38,1**	60	**StR** +
	8. II.	36,6	37,2	37,6	37,6	40	**HR** +
	9. II.	36,2	37,3	37,4	37,3	50	
	normal, am 13 II. 38,4° und pleuritisches Reiben links						
	16. II.	36,2	36,8	37,4	37,5	60	
2.5 ccm Caseosan	17. II.	36,0	36,7	37,0	37,5	70	StR } θ
	18. II.	36,3	37,1	37,1	37,3	**200**	HR } θ
	19. II.	36,0	37,2	37,0	37,4	110	
	20. II.	36,2	37,2	37,2	37,3	50	
	normal						
	24. II.	36,0	37,4	37,1	37,4	60	
1 ccm Aolan	25. II.	36,0	37,3	37,4	37,0	60	StR } θ
	26. II.	36,0	37,0	37,3	37,3	100	HR } θ
	27. II.	36,1	37,2	37,0	37,3	80	
	28. II.	36,0	37,0	36,9	36,9	60	
3 ccm Caseosan	1. III.	36,1	37,2	37,2	**37,6**	90	**StR** + (Oberarm)
	2. III.	36,5	37,4	37,3	37,2	60	HR θ
	3. III.	36,3	37,2	37,2	37,0	60	
3 ccm Caseosan	4. III.	36,2	37,0	37,2	**37,8**	50	StR (+) (Oberschenkel)
	5. III	36,8	37,6	37,4	37,4	100	HR θ
	6. III.	37,2	37,3	37,3	37,5	100	
	normal						Rg < früher.

Die Reaktionen, die auf steigende Caseosanmengen erfolgen, sind nicht hochgradig und werden trotz Dosensteigerung allmählish geringer. Ihre N-Mengen entsprechen dem mehr als Doppelten bis



6fachen der AT-Dosis (80 mg AT entspricht 0,376 ccm Caseosan). Wir scheuten uns in diesem Fall, nochmals mit AT die Allergieverhältnisse zu überprüfen. Nach den Erfahrungen der letzten Injektion würde es ein Wagnis bedeutet haben, dem Caseosan-N entsprechend etwa 200—600 mg AT zu injizieren. Immerhin zeigt der Fall, daß man mit diesen Eiweißdosen *in empfindlichen Herden Reaktionen* auslösen kann.

Fall Nr. 7: Le., Frieda, 23jährige Arbeiterin. 17. VII. 1921 bis 18. II. 1922.
Diagnose: *Proliferierend indurierende Tuberkulose beiderseits.*

Hereditär o. B. 1920 Grippe, anschließend Tuberkulose-Anamnese. — Dürftiger Ernährungszustand. Temperatur subfebril-febril mit normalen Intervallen. Ziemlich ausgedehnte produktive und cirrhotische Prozesse. Kleine Cavernen; Pleuraschwarte links. Sputummenge durchschnittlich um 50 ccm, T.B. ÷. Immunbiologisch: allergisch, stark tuberkulinempfindlich. Geringe Besserung, klingende Rasselgeräusche nach Abschluß der Behandlung verschwunden

Gewicht bei Aufnahme 41,7 kg,
„ „ Entlassung 48,6 „

Therapie: AT, Beginn zunächst mit 0,1, dann 0,01 mg. Über 2 mg hinaus nicht durchführbar.

Injektion von	Datum 1922	Rektale Temperaturen ° 8^h	12^h	4^h	8^h	Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
						20	
0,02 mg AT	4. I.			**37,6**		**50**	**StR** ÷ ÷
	5. I.			**38,5**			HR?
0.02 mg AT	17. I.			normal			keine Reaktion
						25	
0,03 mg AT	21. I.			**38,0**		**50**	**StR** ÷ +
							HR ÷
0,04 mg AT	24. I.			normal			keine Reaktion
	26. I.	36,6	37,0	37,2	37,4	10	
0,05 mg AT	27. I.	36,5	37,2	36,9	36,5	25	**StR** +
	28. I.	**37,0**	**37,5**	**38,0**	**38,0**	30	HR θ
	29. I.	**37,0**	**37,7**	**38,0**	37,3	45	
	30. I.	36,5	37,1	37,5	37,4	20	
	31. I.	36,7	37,4	37,8	37,6	20	
	1. II.	36,9	37,4	37,7	37,3	20	
	2. II.	36,8	**37,6**	**37,6**	**37,6**	50	**pleurit. Reiben**
0,5 ccm Caseosan	3. II.	**37,0**	**37,6**	**38,2**	**38,7**	50	**StR** } θ
	4 II	**37,2**		**37,9**	**38,1**	50	**HR** } θ
	5. II.	36,8	**37,6**	**37,9**	37,4	50	
	6. II.	36,8	37,2	**37,8**	37,0	50	
			usw. subfebrill bis 13. II.			**unter 50**	
0,05 mg AT	14. II.	**37,4**	**37,5**	**37,9**	**37,6**	50	**StR** ÷
	15. II.	**37,4**	**38,0**	**38,0**	**38,5**	50	**HR θ**
	16. II.			**37,9**		30	
	17. II.				**38,5**	40	

Der Fall ist schwer zu beurteilen. An und für sich unterbrechen schon ständig Temperatursteigerungen die normalen Perioden; es bestehen sicher neben älteren ganz frische reaktive Prozesse. Dazu gesellt sich eine starke neurasthenische Komponente; die Patientin war einer Injektionstherapie sehr abgeneigt.

Der Fall ist für unsere Fragestellung kaum verwertbar. Man vermißt die Vergleichsprüfung mit kleineren Caseosandosen. Die Dosis von 0,5 ccm Caseosan (N-Dosis entspricht 100 mg AT) war entschieden für einen Vergleich viel zu hoch gewählt (2000fach) und außerdem zu einer ungeeigneten Zeit, nämlich einen Tag nach dem Einsetzen einer frischen Pleuritis, einverleibt. Sie stellt einen Reiz für den empfindlichen Organismus dar, der eine ganz gleiche Reaktion auslöst wie die umrahmenden AT-Dosen von 0,05 mg. Immerhin darf zugegeben werden, daß — nach Kenntnis der oben gezeigten Tuberkulinempfindlichkeit — die entsprechende Dosis von 100 mg AT einen kaum gut zu machenden Tuberkulinschaden heraufbeschwören müßte.

Auch der folgende Fall entspricht in seiner Versuchsanordnung nicht der eigentlichen Fragestellung der Arbeit. Da er jedoch gut zu den Fällen der 3. Gruppe überleitet, sei er hier angeführt:

Fall Nr. 8: Lu., Wilhelm, 21jähriger Schlosser, 21. I. bis 1. III. 1922.

Diagnose: *Proliferierend-indurierende Tuberkulose beider Oberlappen.*

Hereditär o. B. Seit Grippe Juni 1921 Tuberkulose-suspekte Anamnese. — Mäßig ernährt, afebril. Klinisch und röntgenologisch vorwiegend cirrhotische, nicht sehr ausgedehnte Prozesse besonders am Hilus beiderseits. Sputummenge zwischen 20 und 50 ccm, T.B. (nach Antiformin) spärlich +. Nach Behandlung Katarrh fast verschwunden. Immunbiologisch: Allergisch mit Neigung zu positiver Anergie.

Gewicht bei Aufnahme 53,6 kg,
„ „ Entlassung 56,5 „

Therapie: AT, Beginn mit 0,001 mg, ambulant bisher bis 0,04 mg.

Injektion von	Datum 1922	Rektale Temperaturen °				Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
		8^h	12^h	4^h	8^h		
0,001 mg AT	7. II.						
	9. II.			**37,7**		20	
0,002 mg AT	10. II.						
	12. II.			**37,8**		20	
	13. II.	36,0	37,3	37,3	37,2	10	
0,004 mg AT	14. II.	36,2	37,3	37,4	37,2	10	**StR +**
	15. II.	36,3	37,5	**37,8**	**38,2**	10	**HR +**
	16. II.	36,8	36,8	36,8	36,7	10	
1 ccm Caseosan	17. II.	36,3	**37,9**	**38,5**	**39,5**	15	**Alte AT–StR + −**
	18. II.	**37,4**	37,1	37,3	37,3	fehlt	HR θ (Rg r=1 θ)
	19. II.	**37,7**	**38,3**	**37,7**	37,5	**40**	
	20. II.	**37,1**	**38,0**	37,3	36,9	30	
			normal				



Blutbild

a) vor der Caseosaninjektion:

Leukocyten 8900, davon	
Polynucl. neutroph.	70 %,
Lymphocyten	22 %,
Mononucl.	3 %,
Übergangsf.	3 %,
Eosinoph.	2 %.

b) 6h nach der Injektion (Höhe der Reaktion):

Leukocyten 9400, davon	
Polynucl. neutroph.	84 %,
Lymphocyten	9 %,
Mononucl.	5 %,
Übergangsf.	0 %,
Eosinoph.	2 %.

An dieser Stelle sei bemerkt, daß die in mehreren Fällen vor und nach AT- und Caseosaninjektionen untersuchten Blutbilder im allgemeinen keine deutlich verwertbaren Verschiebungen zeigten. Man kann vielleicht sagen, daß reaktionslose Caseosandosen auch keine Blutbildsveränderungen machen, während bei Auftreten einer fieberhaften Reaktion eine leichte *polynucleäre Leukocytose* beobachtet werden konnte.

AT machte bisweilen deutliche Lymphocytose, auch bei Fehlen sonstiger Reaktionen (siehe z. B. Fall Nr. 12, Jh.; ebenso Fall Nr. 1, La., bei 10 mg um 10 % von 22 auf 32 %).

Naegeli hält die bei Tuberkulosen mit Heilungstendenz durchweg beobachtete Lymphocytose für den Ausdruck der Überwindung des toxisch-infektiösen Moments, nicht für ein Zeichen der Chronizität. Seit *Bergels* experimenteller Begründung der Lymphocytose sind wir geneigt, mit ihm anzunehmen, daß die lymphocytären Elemente des Bluts elektiv chemotaktisch auf Krankheitserreger lipoiden Charakters reagieren.

Bergel hält sinngemäß die *wahllose* künstliche Erzeugung einer polymorphkernigen Leukocytose durch Proteinkörpertherapie bei *verschiedensten* Krankheiten für fehlerhaft.

Wenn *Weicksel*, wie oben erwähnt, dem Caseosan die Eigenschaft, öfters zu stark reizend zu wirken, zuschrieb, so geschah das auch mit besonderer Berücksichtigung der Lymphocytenkurve. Wo infolge Überdosierung eine Verschlechterung als Folge der Injektionen eintrat (beim AT wegen seiner bekannten Dosierung seltener als beim Caseosan), fand er besonders bei schwereren Fällen Lymphocytensturz als ungünstiges Zeichen.



Schulz fand Lymphocytose nach Tuberkulininjektionen als konstanten Befund. *Bergel* betont, daß therapeutisch günstig wirkende Prozeduren wie neben dem Tuberkulin die Höhensonne, der Pneumothorax, Fettnahrung, Jod, Lebertran, Stauung, Höhenluft auch Lymphocytosen erzeugen.

Diese Annahmen und Ergebnisse, die sich mit unsern Befunden decken, *scheinen danach sämtlich für eine spezifische Wirkung des Tuberkulins auf das Blutbild zu sprechen, die dem Caseosan abgeht.*

Im weiteren Verlauf der Therapie wurden am 22. II. 0,005 mg AT und 0,007 mg am 25. II. reaktionslos vertragen. Am 29. II. wurde Pat. aus der stationären Behandlung entlassen und kam weiter ambulant:

0,01 mg AT	7. III.	normal	keine Reaktion
0,02 „ „	10. III.	dgl.	
0,04 „ „	14. III.	38°	*St R* + + HR ? (vermehrter Husten)

In diesem Fall macht die Injektion von 1 ccm Caseosan eine beträchtliche Allgemein- und Stichreaktion am 17. II., beides stärker als die reaktiven AT-Dosen von 0,004 und später 0,04 mg (N-Gehalt des Caseosans 50 000—5000 fach), dagegen sicher keine Herdreaktion (Kopfschmerzen und Allgemeinerscheinungen, aber kein vermehrter Husten, keine Rasselgeräusche) wie das AT vorher und vielleicht auch am 14. III. Die Pause zwischen den beiden Injektionen (0,004 mg AT und 1 ccm Caseosan) — ein fieberfreier Tag — ist zu kurz.

Fall Nr. 9: Gi. Max, 42 jähriger Arbeiter. Seit Oktober 1920 mehrfach in stationärer Behandlung der Klinik, zuletzt vom 12. I. bis 16. III. 22.

Diagnose: Proliferierend-indurierende Lungentbc. vorw. r. Status nach paravertebraler Rippenresektion r. (zweizeitig Februar 1921).

Familienanamnese o. B. Seit 1918 lungenkrank. — Mäßiger Ernährungszustand. Oktober 1920 zunächst hochfebril, dann mit zunehmender Indurationstendenz des vorwiegend rechtsseitigen Prozesses Entfieberung und Gewichtszunahme. Pleuraschwarte r., Schrumpfung der r. Thoraxseite. Nach paravertebraler Rippenresektion zunächst wieder febril, bis Juni 1921 dann afebril. Sputummenge um 50 ccm, T. B. +, später 0. Januar 1922 nach Verschlechterung (Grippe) wieder febril aufgenommen. Auch links produktive Herde. Hämoptoe. Von Anfang Februar an Besserung, afebril. Sputummenge um 100 ccm, T. B. +. Neigung zu positiver Anergie. — Tertiäre Lues.

Therapie: AT von Juli bis Sept. 1921 bis 40 mg. Anfang Februar 1922 Beginn mit 0,001 mg (s. folgende Tabelle).

Leichte Allgemein- und Stichreaktion, vermehrte Sputummenge nach 1 ccm Caseosan; keine AT-Reaktion.



Injektion von	Datum 1922	Rektale Temperaturen 8^h	12^h	4^h	8^h	Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
Bis 0,01 mg AT	1. III.	normal				70	keine Reaktion.
	3. III.	36,7	37,5	37,4	37,4	100	
1 ccm **Caseosan**	4. III.	36,9	37,4	37,4	**38,1**	120	**StR** + Vermehrung der poly-
	5. III.	37,3	37,5	37,3	37,1	**150**	HR θ nucl. Leuko-
	6. III.	36	36,9	37,1	37,1	110	cyten von 66 auf 71 %
0,02 mg AT	7. III.	normal					StR +
bis 0,1 mg		ohne Reaktion (StR +					
	16. III.	entlassen					

Fall Nr. 10: Bl., Ferdinand, 62jähriger Arbeiter. 23. I. 22 — noch in stationärer Behandlung.

Diagnose: Proliferierend-indurierende Tuberkulose beider Oberlappen.

Hereditär o. B. 1918 Lungenentzündung, 1921 leichte Grippe. Anfang Januar 1922 Hämoptoe. — Mäßiger Ernährungszustand. Im Beginn leicht febril, dann afebril. Wenig ausgedehnte produktive Herde über beide Spitzen und in der Hilusgegend, mit guter Indurationsneigung. Sputummenge zwischen 50 und 100 ccm, T. B. +. Immunbiologisch: Neigung zu positiver Anergie.

Gewicht bei Aufnahme 66,0 kg,
Ende März 70,0 „

Therapie: AT, Beginn mit 0,001 mg, bisher bis 0,7 mg.

Injektion von	Datum 1922	Rektale Temperaturen 8^h	12^h	4^h	8^h	Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
0,001 mg AT	10. II.	normal				50	keine Reaktion
0,002 „ „	14. II.	„				50	„ „
1 ccm **Caseosan**	17. II.	36,5	37,0	**37,8**	**38,1**	50	*StR* + Vermehrung der neutro-
	18. II.	37,1	37,2	**37,8**	**37,7**	—	*HR* θ philen
	19. II.	36,6	37,7	37,5	37,4	**100**	Leukocyten von 65 auf 80 %
	20. II.	normal				50	
0,003—0,7 mg AT		„					ohne Reaktion.

Wie der vorhergehende Fall.

Fall Nr. 11: We., Adolf, 24jähriger Arbeiter 13. II. 22 — noch in stationärer Behandlung.

Diagnose: Proliferierend-indurierende Tbc., vorwiegend der r. Lunge.

Hereditär o. B. Seit Herbst 1921 lungenkrank. — Mäßig ernährt; kurze Zeit leicht febril, dann afebril. Im Bereich der rechten Lunge (Ober- und Mittellappen mehr als Unterlappen) produktive und indurierende Herde in ziemlicher Ausdehnung, l. bedeutend geringer. Sputummenge zwischen 20 und 50 ccm, T. B. +. Immunbiologisch: allergisch, Neigung zu positiver Anergie.

Gewicht bei Aufnahme: 55,3 kg,
Ende März 57,5 „

Therapie: AT, Beginn mit 0,001 mg, bisher bis 0,8 mg.

Injektion von	Datum 1922	Rektale Temperaturen 8^h	12^h	4^h	8^h	Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
0,005 mg AT	1. III.	normal				40	keine Reaktion
	3. III.	normal					
1 ccm Caseosan	4. III.	36,6	37,3	37,4	**38,7**	30	**StR +**
	5. III.	36,4	37,4	37,4	37,3	20	HR ⊖
	6. III.	normal					
						40	
1 ccm Caseosan	7. III	36,3	37,4	37,4	**38,1**	50	**StR –**
	8. III.	36,5	37,0	36,7	37,3	40	HR ⊖
	9. III.	normal					
0,01 mg AT	10. III.	normal					StR ⊖
	11. III.	normal					**HR –**
0,05 mg AT	14. III.				**37,6**		**StR +**
							HR ⊖

Auf 1 ccm Caseosan beide Male leichte Allgemein- und Stich-, keine Herdreaktion. 0,01 mg AT (N = $^1/_{20000}$ des Caseosans) macht sichere Herdreaktion.

Fall Nr. 12: Ih., Gustav, 36 jähriger Dreher. 20. I. bis 15. III. 22.

Diagnose: Vorw. rechtsseitige proliferierend-indurierende Lungentbc.

Vater an Lungenentzündung gestorben. Seit Sommer 1920 lungenkrank. — Mittelernährt, afebril. Nicht sehr progresse produktive Herde im Bereich des r. Oberlappens mit guter Indurationstendenz. Sputummenge zwischen 50 und 100 ccm, T. B. +. Immunbiologisch: allergisch mit Neigung zu positiver Anergie.

Gewicht bei Aufnahme 54,7 kg,
bei Entlassung 56,3 „

Injektion von	Datum 1922	Rektale Temperaturen 8^h	12^h	4^h	8^h	Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
Bis 0,1 mg AT	1. III.	normal				40	keine Reaktion
	2. III.	„				70	
	3. III.	„				50	
1 ccm Caseosan	4. III.	„				**100**	**StR +**
	5. III.	„				**100**	HR ⊖
	6. III.	„				70	
3 ccm Caseosan	7. III.	„				100	**StR +**
	8. III.	„				100	HR ⊖
	9. III.	„				100	
0,2 mg AT	10. III.	„				60	**StR +**
	11. III.	„				50	HR ⊖
	14. III.	Aus disziplinaren Gründen entlassen.					

1. III. **Blutbild:**

	a) vor Injektion von 0,1 mg AT	b) 6^h nachher
5200 Leukozyten, davon		5900
polynucl. neutroph.	76 %	56 %
Lymphocyten	**22 %**	**39 %**
Eosinoph.	2 %	1 %
Mononucl.	—	3 %
Übergangsf.	—	1 %

4. III. **Blutbild:**

	a) vor Injektion von 1 ccm Caseosan	b) 6h nachher
Leukozyten	6200 Leukozyten, davon	7000
polynucl. neutroph.	66 %	68 %
Lymphocyten	28 %	26 %
Eosinoph.	—	—
Mononucl.	5 %	4 %
Übergangsf.	1 %	2 %

7. III. **Blutbild:**

	a) vor Injektion von 2 ccm Caseosan	b) nachher
Leukozyten	5800 Leukozyten, davon	5200
polynucl. neutr.	65 %	67 %
Lymphocyten	29 %	27 %
Eosinoph.	1 %	—
Mononucl.	5 %	5 %
Übergangsf.	—	1 %

Zu den Blutbildsveränderungen s. Bemerkungen zu Fall Nr. 8. Im übrigen ein Fall, der sich Injektionen von 1 und 2 ccm Caseosan gegenüber refraktär verhält, dessen Reaktion auf AT leider nicht durchgeprüft werden konnte, da seine Entlassung vorher erfolgen mußte.

Fall Nr. 13: Bl., Emil, 21 jähriger Schweizer. 27. X. 21 bis 1. II. 22.

Diagnose: Cavernöse Lungenphthise (Mischform). Larynx-Tbc.

Hereditär o. B. Seit 1918 lungenkrank. — Leidlich ernährt; febril (bis 38,5°). Ausgedehnte Prozesse in beiden Lungen, bes. r. produktiv-cirrhotischer Art mit großer Caverne r. o.; l. frischere Prozesse, teils wohl auch acinöskäsiger und sublobulär-käsiger Natur. L. kleineres Cavum. Ulceröse Larynxtbc. Sputummenge um 100 ccm, T. B. +. Immunbiologisch: allergisch.

Gewicht bei Aufnahme: 62,4 kg,
bei Entlassung: 62,3 kg.

Therapie: Symptomatisch, kleine Caseosandosen (0,1—0,5 ccm) subcut., Krysolgan 0,05—0,1 iv als Larynxtherapie.

Es würde zu weit führen, die Fieberkurve im ganzen tabellarisch wiederzugeben. Deutliche Einflüsse des Caseosans auf die Temperaturbewegung sind nicht zu bemerken. Pat. erhielt am 15. XI. 0,1 ccm Caseosan, höchste Abendtemp. 38,6° gegen 38,2° am Vortage; am 29. XI. 0,2 ccm [28. 38,1°; 29. 38,1°]; am 3. XII. 0,3 [38,2—38,2]; am 6. XII. 0,4 [38,0—38,0]; am 12. XII. 0,5 [37,7—38,2]. Weitere Caseosanmengen erhielt er nicht. Die Auswurfmenge ist 1—2 Tage nach 0,3 ccm um 20 ccm vermehrt, sonst unbeeinflußt. Leichte Stichreaktionen waren jedesmal vorhanden. Eine Herdreaktion konnte nicht beobachtet werden; es scheint, als ginge der Katarrh allmählich während der Zeit von Mitte November bis Mitte Dezember zurück, wie auch die Temperaturkurve eher eine leichte Neigung zur Norm zeigt. Das Gewicht nahm auf 64 kg zu. Es folgten dann die Krysolganinjektionen. Von ihnen hatte ich



(wie auch in anderen Fällen) den deutlichen Eindruck eines ungünstigen Einflusses auf empfindliche Lungenherde. Trotzdem es nicht zum eigentlichen Thema der Arbeit gehört, sei es hier erwähnt, weil es dem Caseosan gegenüber eine gewisse Vergleichsmöglichkeit gewährt.

		Höchste Tagestemperatur:	Sputum
13. XII.		37,9°	100
14. XII.	0,05 Krysolgan	38,4°	100
15. XII.		38,7°	100
16. XII.		38,7°	120
17. XII.		38,3°	150
20. XII.		37,8°	100
21. XII.	0,05 „	38,6°	100
22. XII.		38,7°	100
23. XII.		37,7°	100
24. XII.		37,7°	150

und in ähnlicher Weise fort bis zum Absetzen der Therapie. Der Husten war stärker, das Allgemeinbefinden schlechter, Gewicht fiel auf 62,1°; Herdreaktionen nicht sicher.

Dagegen kann man dem Caseosan keinen merklich ungünstigen Einfluß nachweisen. In diesen Mengen scheint es selbst auf empfindliche Herde nicht stark reaktiv zu wirken.

Ich möchte nicht verfehlen, den Assistenten der Klinik, die nach mir Stationsärzte der Tuberkulosestation waren, Herrn Dr. *Schmid von Neidhardt* und Herrn Dr. *Graf*, welche die vergleichenden Injektionen in meinem Sinne fortführten, für ihre Mitarbeit meinen Dank auszusprechen.

III. Kritik der Versuchsresultate.

Die Ergebnisse beider Versuchsreihen sprechen eindeutig dafür, daß ein aus der Errechnung gleichen N-Gehalts im Tuberkulin und im vergleichsweise injizierten Proteinkörper gewonnener Maßstab eine ausgesprochene *Überlegenheit der reaktiven Wirkung des Tuberkulins* erweist.

Im *Koch*schen Hauptversuch gehen die mit 0,3—0,5 ccm AT oder AF-Stammlösung ip gespritzten Tiere prompt zugrunde, während entsprechende Mengen von Eiweißkörpern ohne Effekt auf Leben und Gesundheitszustand der Tiere bleiben.

Die vergleichenden Injektionen am tuberkulösen Menschen lassen sich eigentlich nur im Zusammenhang des Reaktionsablaufs, d. h. mit Berücksichtigung des sich ständig verschiebenden immunbiologischen Zustandsbildes beurteilen und sich schwer in einer Synopsis nach + und — zusammenbringen. Doch sei der Versuch gemacht. Es sind dabei von positiven AT-Injektionen nur die unmittelbar der Caseosaninjektion vorausgehenden oder die nachzeitigen berücksichtigt.



Fall Nr.	AT					Caseosan			
	StR	AR	HR	Menge in mg	Menge in ccm	StR	AR	HR	N-Menge
1	–	+	+	0,5					
					0,003	–	–	–	=
					0,005	–	–	–	2 fach
	–	(+)	–	0,5					
					0,05	–	–	–	20 „
	–	–	–	0,5					
	+	+	+	40,0					
					0,5	–	–	–	2 „
					1,0	(+)	(?)	–	4 „
	+	+	?	40,0					
2	–	+	+	60,0					
					0,3	–	(?)	–	=
	–	+	?	60,0					
					0,5	–	+	–	2 „
					0,7	+	+	–	> 2 „
3	+	+	–	3,0					
					0,02	–	–	–	1,4 „
					0,2	(+)	–	–	14 „
	+	+	–	3,0					
4	+	+	?	50,0					
					0,5	–	(+)	–	2 „
					1,0	–	–	–	4 „
5	[+	(?)	+]	0,1					
					0,5	–	–	–	1000 „
	+	+	–	1,0					100 „
6	–	++	++	80,0					
					1,0	–	(+)	–	> 2 „
					2,0	–	–	(?)	> 4 „
					2,5	–	+	–	6 „
					2,5	+	+	+	
					2,5	–	–	–	
					3,0	+	(?)	–	8 „
					3,0	(+)	(+)	–	
7	+	+	–	0,05					
					0,5	–	+	–	2000 „
	+	+	–	0,05					
8	+	+	+	0,004					
					1,0	(+)	+	–	{ 50000 „ 5000 „
	+	+	?	0,04					
9	+			0,01					
		–		–	1,0	+	+	–	
			–	0,1					
10	–			0,001					
		–		bis	1,0	+	+	–	
			–	0,7					
11	–	–	–	0,005					
					1,0	+	+	–	
	–	–	+	0,01					
	+	(+)	–	0,05					
12	–	–	–	0,1					
					1,0	+	–	–	
					2,0	+	–	–	
	+	–	–	0,2					
13					0,2bis } 0,5	+	–	–	

Es ergibt sich aus dieser Gegenüberstellung, daß *das Caseosan bei gleichem N-Gehalt nie, aber auch bei doppeltem und vielfachem bei weitem nicht immer Reaktionen auslöst, wo durch AT solche hervorgerufen wurden.* In Mengen von 0,5—3,0 ccm kann es Reaktionen auslösen, die denen des AT gleichen, unter denen aber *nur eine sicher beobachtete Herdreaktion* sich findet. Dieser Unterschied erscheint mir sehr wesentlich. Daß Tuberkulöse an und für sich leicht fieberhaft auf beliebige Reize reagieren, bietet keine Besonderheiten. Sie scheinen sich hierin übrigens kaum von andern Kranken mit entzündlichen Affektionen zu unterscheiden. *Bier* betont die erhöhte Reizbarkeit, die Entzündungsherde vor dem gesunden Gewebe auszeichnen, so daß Proteinkörper auf Kranke ganz anders als auf Gesunde wirken. Für die individuell sehr verschiedenen Reizschwellen lassen sich wohl kaum Standardzahlen aufstellen. Alle Autoren betonen die Schwierigkeit der Dosierung von Proteinkörpern (*Zimmer*, *Lindig* u. a.). *Arweiler* fand, daß 0,05 ccm Casein bei gynäkologisch Kranken Fieber hervorrufen kann; das würde also einer Menge von 1 ccm Caseosan-Heyden (5 proz. Caseinlösung) entsprechen. Dosen unter 0,5 ccm scheinen bei Tuberkulösen nicht reaktiv zu sein.

Es scheint mir nach dem Gesagten nicht möglich, dem Caseosan eine ähnlich elektive Wirkung wie dem Tuberkulin zuzuschreiben. Vielleicht ist die Tuberkulinreaktion zum Teil eine Proteinkörperreaktion; darin mag auch die äußere Ähnlichkeit beider begründet sein. *Das Tuberkulin ist dem Eiweißkörper jedenfalls in den beiden wichtigsten Punkten überlegen: in dem gesetzmäßigen Überschreiten der Reizschwelle*, unter Umständen auch mit kleinsten Dosen, unabhängig vom N-Gehalt, *und in der stärkeren Affinität zum spezifischen Herd.*

Dabei ist heute immer noch nicht in verneinendem Sinne über die Frage entschieden, ob mit der bloßen Reizwirkung des Tuberkulins, die ja schließlich auch die Proteinkörper, wenn auch in göberem Maße, mit ihm gemein hätten, seine Wirkungsweise erschöpfend erklärt ist.

Therapeutisch wird man die elektive, fein abstufbare Wirksamkeit des Tuberkulins nicht missen wollen, falls man eben nicht gerade von der geringeren Affinität der Proteinkörper zum spezifischen Herd in frisch-proliferierenden oder exsudativen Fällen Gebrauch machen will. Dabei scheint mir immer noch fraglich, ob man mit den verwendbaren kleinen Dosen überhaupt Effekte erzielt oder unter der Reizschwelle bleibt. Es sei ferner noch einmal an die *Beeinflussung des Blutbilds und die prognostische Bedeutung seiner symptomatischen Veränderungen* erinnert, *die auch nicht für die Proteinkörpertherapie bei Tuberkulose sprechen.* Ich glaube kaum, daß man in derartigen

Fällen mit Proteinkörpern Besseres erzielen kann als mit intracutaner Applikation kleinster Tuberkulindosen, wie z. B. bei der MTbR-Therapie, die schon in der Haut spezifische Umstimmungen hervorrufen.

Zusammenfassung.

1. AT- und Caseosaninjektionen von gleichem N-Gehalt haben auf tuberkulöse Individuen, Meerschweinchen wie Menschen, eine durchaus verschiedene Wirkung: erst Caseosandosen von weit höherem N-Gehalt als entsprechende AT-Dosen machen ähnliche Reaktionen.

2. In den verglichenen Mengen (bis zu 3 ccm Caseosan) macht das Caseosan wohl flüchtige Stich-, mäßige Allgemein-, aber fast niemals Herdreaktionen.

3. Mengen unter 0,5 ccm Caseosan scheinen unwirksam.

4. Es geht die Spezifität des Tuberkulins aus seiner außerordentlich fein abgestuften Wirksamkeit auf empfindliche tuberkulöse Herde hervor, die sich unter Umständen auch bei kleinsten Mengen in hohem Maße äußert.

5. In der Therapie der Tuberkulose verdient daher das Tuberkulin vor den schwer dosierbaren Proteinkörpern den Vorzug.

Literaturverzeichnis.

Arweiler, Therap. Halbmonatshefte 1920, H. 17. — *Bergel*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **20**. 1921. — *Bessau*, Jahrb. f. Kinderheilk. 1915, Nr. 5 u. 6; Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 10. — *Bier*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 6 u. 14. — *Buchner*, Münch. med. Wochenschr. 1891, Nr. 49. — *Doutrelepont*, Klin. Jahrbuch, Erg.-Bd. 1891, S. 322; Dtsch. med. Wochenschr. 1908, S. 263. — *Engel* und *Bauer*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **13**, Nr. 3. — *v. Hayek*, Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 35 u. 36; Tuberkuloseproblem, Springer, 1921, S. 99ff. — *Kaznelson*, Therap. Halbmonatshefte 1917, S. 437; Weichardts Ergebn. IV. — *Klemperer*, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 45 u. 46. — *Krehl*, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1895, S. 222; Pathologische Physiologie, Vogel, 1918, S. 80. — *Kühne*, Zeitschr. f. Biol. 1893, S. 221. — *Lindig*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 33 u. 50. — *Matthes*, Zentralbl. f. inn. Med. 1895, Nr. 16; Dtsch. Archiv f. klin. Med. 1895, S. 39. — *Mayer*, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **19**. 1917; Zeitschr. f. Tuberkulose 1921, S. 621 (Elster). *Moro*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 44. — *Naegeli*, Kraus Brugsch, Spez. Pathol. u. Ther. Urban und Schwarzenberg **8**, S. 64. 1920. — *Neufeld*, Zeitschr. f. Tuberkulose 1921, S. 606 (Elster). — *v. Pirquet*, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 30. — *Ruppel*, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 46; Zeitschr. f. physikal. Chemie **26**; — und *Josef*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. 1914. — *R. Schmidt*, Med. Klin. 1919, Nr. 21. — *E. Schulz*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **21**, 1911. — *Selter*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. 1921, S. 329; Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 11. u. 19; Zeitschr. f. Tuberkulose 1921, S. 626 (Elster). — *Sons* und *v. Mikulicz-Radecki*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 26. — *v. Wassermann*, Zeitschr. f. Tuberkulose 1921, S. 596 (Elster); — und *Bruck*, Dtsch. med. Wochenschr. 1906; Berl. klin. Wochenschr. 1907. — *Weichardt*, Zeitschr. f. Neurol. **22**, H. 4/5. 1914; Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 45; 1918, Nr. 22; 1919, Nr. 11; 1920, Nr. 4. — *Weicksel*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 30. — *Ziegler*, Verhandl. des X. Kongr. f. inn. Med. 1891. — *Zieler*, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 32; Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 45. — *Zimmer*, Therap. d. Gegenw. 1920, August.



Die hämoklastische Krise.

(Zugleich ein Beitrag zur Frage der Wirkung „unphysiologischer" Eiweißabbauprodukte.)

Von

P. Junkersdorf.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Bonn.)

(Eingegangen am 23. Juni 1922.)

I.

Vor einiger Zeit wurde von *Widal* und seinen Mitarbeitern eine Funktionsprüfung der Leber angegeben, die z. Z. in Frankreich im Mittelpunkt des klinischen Interesses steht und die auch in Deutschland schon mehrfach Gegenstand wissenschaftlicher Erörterung und verschiedener Publikationen gewesen ist.

Die französischen Forscher — *Widal, Abrami* und *Jancovesco*[1]) — stellten fest, daß Zufuhr von eiweißhaltiger Nahrung bei einem mit Leberinsuffizienz behafteten Organismus einen charakteristischen Symptomkomplex auslöst, den sie als „*Crise hemoclasique*" bezeichnen.

Sie gingen von Versuchen aus, die den Zweck verfolgten, den Grad des Eiweißabbaues zu bestimmen, also die Frage zu entscheiden, ob nur tiefabgebautes Eiweiß in Form von Aminosäuren oder aber auch Verdauungsprodukte mit Albumosen oder Peptonnatur die Darmwand passieren. Zu diesem Zwecke injizierten sie Hunden Handelspepton und beobachteten, daß nach Zufuhr von mindestens 5 mg pro kg Körpergewicht *Leukopenie, Blutdrucksenkung und Veränderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes* eintritt. Sie fanden außerdem, daß bei hungernden Hunden das Portalblut in die v. cava übergeleitet (*Eck*sche Fistel) oder in periphere Venen injiziert werden kann, ohne daß die genannten Erscheinungen eintreten, daß diese aber jedesmal sich zeigen, wenn 1—3 Stunden nach reichlicher Eiweißfütterung das Portalblut in die Cava übergeleitet oder peripher injiziert wird, 4—5 Stunden nachher dagegen nicht mehr. Da nach *Nolf* — wie sie angeben — Dosen von mindestens 500 mg Aminosäuren erforderlich sind, um die genannten Blut- und Gefäßveränderungen hervorzurufen, so schließen sie daraus, *daß das Portalblut im Beginn der Ver-*

[1]) ***Widal, F., Abrami, P.*** et ***Jancovesco, M. N.:*** Possibilité de provoquer la crise hémoclasique par injection intravaineus du sang portal recueilli pendant la période digestive. Action du foi sur les protéides de désintégration incomplète provenant de la digestion et charries par la veine porte.

Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **171**, Nr. 2, 74. 1920. Referat: Berichte der gesamt. Physiologie u. experim. Pharmak. **3**, 458. 1920.

dauung höher molekulare Abbauprodukte des Eiweißes enthalten müsse. Da fernerhin bei normaler Verdauung die Blut- und Gefäßveränderungen ausbleiben, so ist dies nach ihrer Ansicht nur dadurch zu erklären, daß *die Leber die ihr normalerweise zugeführten höher molekularen Verdauungsprodukte entweder fixiert oder verändert, also unschädlich macht.*

Sie bezeichnen diese Eigenschaft der Leber als *proteopectische*, d. h. eiweißbindende, oder *proteophylaktische Funktion* und den Symptomkomplex der Blut- und Gefäßveränderungen — wie schon erwähnt — als *„hämoklastische Krise"*.

Im Verlauf ihrer Untersuchungen[1]) fanden die genannten Autoren dann, daß bei Individuen mit Leberinsuffizienz (Cirrhosen, Neoplasma, katarrhalischem Ikterus, akutem Spirochätenikterus u. a.), wenn diesen Eiweiß in Form einer Probemahlzeit von 200—300 g Milch (unter Umständen genügen auch viel kleinere Mengen bis herab zu 15 ccm Milch, statt Milch können auch andere eiweißhaltige Nahrungsmittel, wie Fleisch, Eier verwendet werden) zugeführt wird, die *„Verdauungshämoklasie"* so gut wie immer auftritt, sofern die Kranken längere Zeit nüchtern bleiben, während beim gesunden Menschen, ebenso wie beim Kranken *ohne* Beteiligung der Leber nach Aufnahme einer Eiweißmahlzeit bekanntlich *Leukocytose, Steigerung des arteriellen Blutdrucks und Zunahme des refraktometrischen Serumindexes* sich bemerkbar machen.

Zufuhr von eiweiß*freier* Nahrung bewirkt nach ihrer Angabe auch bei insuffizienter Leber keine Krise. Es kann auch zu *„dissoziierten Krisen"* kommen, indem die Leukopenie nicht von Blutdrucksenkung und Veränderung der Gerinnungsfähigkeit begleitet wird; ausnahmsweise, z. B. bei Verwendung sehr geringer Mengen von eiweißhaltigen Nahrungsmitteln kann die Krise auch stufenweise auftreten; man findet dann abwechselnd Abnahme und Zunahme der Leukocyten.

Auf Grund dieser Versuchsergebnisse nehmen *Widal, Abrami* und *Jancovesco* nun an, daß bei Leberinsuffizienz das Leberfilter für die im Beginn der Verdauung gebildeten unvollkommen abgebauten Spaltungsprodukte abnorm durchlässig ist. Diese Stoffe werden infolgedessen nicht abgefangen, gelangen in den allgemeinen Kreislauf und bedingen dann den dem anaphylaktischen Chok ähnlichen Symptomkomplex der hämoklastischen Krise.

Im weiteren Verlauf ihrer Untersuchungen[2]) über die praktische Verwertung der Methode gelang es ihnen fernerhin, bei Leberkranken eine Dissoziation der proteopectischen und funktionellen Leberinsuffizienz nachzuweisen und zu zeigen, daß die Probe auch imstande ist, Leberschädigungen aufzudecken, die sich durch kein anderes Symptom kundtun. Auf die große Zahl der mitgeteilten klinischen Fälle[3]), die sie mit der Probe untersuchten, wollen wir hier nicht näher eingehen. *Sehr bemerkenswert aber erscheint uns die Fest-*

[1]) *Widal, F., Abrami, P.* und *Jancovesco, M. N.:* L'épreuve de l'hémoclasique digestive dans l'étude de l'insuffisiance hépatique. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. **171**, Nr. 3, 148. 1920.

Referat: Berichte der gesamt. Physiol. u. experim. Pharmak. **3**, 459, 1920 und Kongreßzentralbl. **14**, 327, 1920.

[2]) *Widal, F., Abrami, P.* und *Jancovesco, M. N.:* L'épreuve de l'hémoclasie digestive et l'hépatisme latent. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **171**, Nr. 4, 223, 1920. Referat: Kongreßzbl. **14**, 531, 1920.

[3]) *Widal, F., Abrami, P.* und *Jancovesco, M. N.:* L'épreuve de l'hémoclasie digestive dans l'étude de l'insuffisiance hépatique. Presse med. **28**, Nr. 91, 893, 1920 und La crise hémoclasique par injection de sucre chez les diabétiques. Presse med. **29**, Nr. 13, 121, 1921. Referat: Kongreßzbl. **17**, 262, 1921.



stellung, daß bei Diabetes auch Zufuhr von Traubenzucker in Mengen von 20 g bis herab zu 2 g, *Rohrzucker* in Mengen von 20 g *und größere Mengen von Fruchtzucker und Milchzucker die hämoklastische Krise auslösen können.* Bei Gesunden und an verschiedenen Krankheiten Leidenden fiel sie mit diesen Stoffen negativ aus, während bei 20 Leberkranken in 6 Fällen mit 100 g Dextrose eine Leukopenie erzielt wurde.

Im Verein mit *Hutinel* zeigten *Widal* und *Abrami*[1]), daß sich mit der Probe auch nach kurzdauernden Chloroformnarkosen (20—35 Min.) und länger dauernden Äthernarkosen und ebenso nach Stickoxydul und Novocaingebrauch Leberveränderungen, durch diese Stoffe bewirkt, nachweisen lassen. Der Grad der Schädigung ist je nach der Dauer der Applikation der Narkotica mehr oder weniger früh nachweisbar und länger anhaltend zu erkennen.

Außer *Widal* und seinen Mitarbeitern haben sich auch eine Reihe von anderen Forschern mit dieser Methode beschäftigt.

Rénon und *Blamontier*[2]) kamen hierbei zu ähnlichen Resultaten wie ihre Vorgänger. Andere haben das Anwendungsgebiet noch erweitert.

So geben *Le Noir* und *Richet*[3]) zum Beleg des von ihnen früher festgestellten häufigen Vorkommens von Leber- und Nierenstörungen beim Ulcus die Ergebnisse ihrer Untersuchungen über die Leber- und Niereninsuffizienz bei zahlreichen Ulcuskranken an, wobei ihnen als Zeichen ihres Vorhandenseins Acotämie und, nach Nüchterndarreichung von 200 g Milch, die auftretende „Hämoklasie" (Leukopenie!) gelten. Die allerdings lange nicht in allen Fällen festgestellte Leukopenie geht häufig mit anderen Zeichen von Leberinsuffizienz einher. Die Probe war in allen Fällen von Hyperchlorhydrie stets negativ.

Crâiniceanu und *Popper*[4]) fanden bei 30 Prozent der in den letzten Monaten schwangeren Frauen eine deutliche hämoklastische Krise, obwohl gar keine Symptome für eine Leberinsuffizienz vorlagen.

Im Gegensatz zu diesen Arbeiten kommt *Mauriac*[5]) auf Grund seiner umfangreichen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß die *Widal*sche Verdauungshämoklasie zum Nachweis von Leberinsuffizienz gänzlich unregelmäßige Resultate liefert. Bei Darmkranken und Kindern ist sie nach seinen Erfahrungen von vornherein unzuverlässig.

In der Folgezeit wurde nun auch von deutschen Klinikern die *Widal*sche Methode verschiedentlich benutzt, um einen näheren Einblick in die Pathologie der Leber zu gewinnen.

[1]) *Widal, F., Abrami, P.* et *Hutinel, J.:* Recherches comparatives sur le fonctionnement du foi à la suite de l'anesthésie chirurgicale par le chloroform, léther, le protoxyde d'azote, ou la novocaine. Cpt. rend. hebdom. des. séances de l'acad. des sciences **172**, Nr. 19, 1145. 1921.

Referat: Kongreßzbl. **19**, 162. 1921.

[2]) *Rénon, L.* et *Blamontier, P.:* L'épreuve de l'hémoclasique digestive dans l'insuffisiance hépatique. Gaz. des hôp. civ. et milit. Jg. 93, Nr. 109, S. 1749. 1920. Z. n. Kongreßzbl. **16**, 346. 1921.

[3]) *Le Noir Charles Richet fils* et *Jaquelin, André:* Acotemie et hémoclasique digestive dans l'ulcus gastrique. Bull. et mém. de la soc. med. des hôp. de Paris. Jg. 37, Nr. 4, S. 121. 1921. Z. n. Kongreßzbl. **18**, 113. 1921.

[4]) *Crâiniceanu, Al.* et *Popper, M.:* Die digestive Hämoklasie während der Schwangerschaft. Spitalul. Jg. 41, Nr. 5, S. 179. 1921. (Rumänisch) Kongreßzbl. **19**, 294. 1921.

[5]) *Mauriac, Pierre:* A propos de l'épreuve de l'hémoclasie digestive dans l'insuffisiance hépatique. Journ. de med. de Bordeaux. Jg. 92, Nr. 13, S. 373. 1921. Kongreßzbl. **19**, 294. 1921.

Retzlaff[1]) hat sie in einer Reihe von Fällen angewandt und für die Beurteilung der Leberfunktion als recht brauchbar befunden. Er fand sie bei nachweisbar kranker Leber immer positiv, gibt aber zu bedenken, daß es sich hierbei auch nur um die Prüfung einer Teilfunktion der Leber handelt, so daß auch bei positivem Ausfall der Probe z. B. die Gallenfunktion normal ablaufen kann.

An sehr umfangreichem Material prüfte *Sömjén*[2]) die Reaktion. Er zeitigte hierbei aber keine eindeutigen Resultate. Wir kommen in anderem Zusammenhang auch auf seine Untersuchungen zurück.

Insbesondere war es *Bauer*[3]) und seine Schüler, die den klinischen Wert der *Widal*schen Reaktion einer eingehenden Nachprüfung unterzogen. Seine Beobachtungen sprechen dafür, daß dort, wo die hämoklastische Krise positiv ausfällt, diese wirklich als Ausdruck einer Leberschädigung gelten kann. Was die Blutdrucksenkung betrifft, so geht sie oft, aber keinesfalls immer, dem Leukocytensturz parallel. In einem Fall von mittelschwerem Diabetes fanden *Bauer* und seine Mitarbeiter weder nach Verabfolgung von Milch noch von 40 g Rohrzucker einen positiven Ausfall. *Bauer* äußert sich zusammenfassend dahin, „daß die in Intervallen von 20 Minuten durch eine Stunde verfolgten Leukocytenzahlen nach dem Genuß von 200—300 g Milch eine wertvolle Handhabe zur Feststellung einer eventuellen Leberinsuffizienz liefern können. Kommt es zum Leukocytensturz mit oder ohne Drucksenkung, so ist eine Insuffizienz der Lebertätigkeit bzw. einer Partialfunktion der Leber vorhanden. Fehlt der Leukocytensturz, so ist allerdings eine Leberinsuffizienz deshalb nicht auszuschließen.“ Über die anderen Symptome der hämoklastischen Krise, Änderung des Refraktometerwertes und der Blutgerinnung sind von *Bauer* nur wenige oder gar keine Beobachtungen angestellt worden.

In Deutschland wurde das Problem auch von pädiatrischer Seite aufgegriffen, und zwar von *Schiff* und *Stransky*[4]).

Die Arbeit dieser Autoren ist deshalb von besonderer Bedeutung, weil die Untersuchungsergebnisse die Arbeiten von *Widal* und der bisher angeführten Autoren von einer anderen Seite beleuchten und wesentlich zur Klärung der Frage beitragen. Ihren Versuchsergebnissen, die eine auffallende Übereinstimmung zeigen, liegt ein umfangreiches Versuchsmaterial zugrunde. Es wurden ungefähr 90 Fälle herangezogen, sowohl gesunde wie auch kranke Säuglinge, unter letzteren auch solche, bei denen klinisch ein pathologischer Leberbefund feststand. Sie fanden nun, daß die hämoklastische Krise (Leukopenie!) mit einer fast konstanten Regelmäßigkeit nach der Nahrungsaufnahme *unabhängig von der Art derselben* auftritt und neben anderem, auf das wir noch zurückkommen, daß *beim Säugling die Leukopenie nach der Nahrungsaufnahme der normalphysiologische Vorgang* ist.

[1]) *Retzlaff, K.:* Zur Lehre vom katarrhalischen Ikterus. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 28, S. 789. 1921.

[2]) *Sömjén, E.:* Bemerkungen zu *Widals* Leberfunktionsprobe (Hämoklastische Krise). Med. Klinik Nr. 40, S. 1203. 1921.

[3]) *Bauer, Julius:* Die hämoklastische Krise. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 50, S. 1519. 1911.

[4]) *Schiff, Fr.*, und *E. Stransky:* Zur Frage der Verdauungsleukcytose. Über die Funktionsprüfung der Leber beim Säugling mit der *Widal*schen Methode. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 42, S. 1255. 1921 Vortrag, gehalten von *E. Schiff* im Verein für innere Medizin u. Kinderheilkunde am 20. VI. 1921. — *Dieselben:* Über die hämoklastische Krise beim Säugling. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Verdauungsleukocytose. Jahrb. f. Kinderheilk. 95, 286. 1921.





Wie aus dieser kurzen Übersicht über die Untersuchungen *Widals* und seiner Mitarbeiter und die Erfahrungen, die deutsche und ausländische Kliniker mit der Methode gemacht haben, hervorgeht, läßt sich z. Z. noch kein endgültiges, eindeutiges Urteil über die Brauchbarkeit der hämoklastischen Krise als spezifische Leberfunktionsprüfung abgeben. Dies geht auch unzweideutig aus der Diskussion hervor, die sich an den Vortrag *Schiffs* im Verein für innere Medizin und Kinderheilkunde zu Berlin anschloß. Hier wurde von den verschiedensten Klinikern über die bisher von ihnen gesammelten Erfahrungen berichtet, auf die hiermit verwiesen sei[1]).

Man wird, wie auch dort zum Ausdruck kam, auf Grund des vorliegenden Materials die Funktionsprüfung mit der *Widal*probe „nicht ohne weiteres ablehnen dürfen" (*L. Kuttner*). Immerhin aber ist bei den weit auseinandergehenden Resultaten, die damit gezeitigt wurden, „der klinische diagnostische Wert nicht sehr hoch einzuschätzen" (*P. Jungmann*). Die Hauptbedeutung scheint darin zu liegen, „daß es mit ihrer Hilfe vielleicht gelingt, Leberstörungen nachzuweisen, die sonst keinerlei Symptome aufweisen" (*Dressel*). Auf jeden Fall sind noch eingehende weitere Erfahrungen notwendig, um entscheiden zu können, „was die Reaktion klinisch, diagnostisch und differentialdiagnostisch leisten kann" (*Kuttner*).

II.

Bei der theoretischen und praktischen Bedeutung, die die Untersuchungen der französischen Autoren nicht nur für die praktische Medizin, sondern auch für die Stoffwechselphysiologie haben, erscheint es uns angebracht, wenn das ganze Problem auch einmal vom *physiologischen Standpunkt* aus besprochen wird, zumal *Widal* und seine Mitarbeiter gewisse Voraussetzungen bezüglich des Eiweißabbaues im Verdauungstraktus und seines ferneren Schicksals im Organismus machen, die bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse darüber wohl nicht mehr ganz allgemein gültig sind.

Wie eingangs angeführt, fußen die Überlegungen *Widals* auf der Annahme, daß normalphysiologischerweise peptonartige Eiweißstoffe zur Resorption gelangen. Da dies keineswegs immer der Fall ist, resp. der Fall zu sein braucht, empfiehlt es sich, zunächst einmal die Frage nach der *Art und Menge der Eiweißprodukte im Zustand der Verdauung im Pfortaderblut und ihre weitere Verwertung im Organismus* näher zu ventilieren.

---

[1]) Verein für innere Medizin und Kinderheilkunde, Berlin. Besprechung über: *E. Schiff:* Funktionsprüfung der Leber beim Säugling mit der *Widal*schen Reaktion. Sitzung vom 20. VI. 1921. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 44, S. 1345. 1921.

Diese Frage wird nun, was bei der Schwierigkeit der experimentellen Erfassung von Spaltungsprodukten des Eiweißes im Blut nicht weiter verwunderlich ist, heutzutage noch recht verschieden beantwortet und bedarf noch der endgültigen Lösung. Nach der von *Widal* vertretenen älteren Anschauung sollen die normalerweise zur Resorption kommenden Verdauungsprodukte des Eiweißes die Albumosen und Peptone sein, die schon ihrer Löslichkeit wegen zum Durchtritt durch die Darmwand geeignet erscheinen. Es kann aber heutzutage kein Zweifel mehr daran bestehen, daß normalphysiologischerweise bei gewöhnlicher Ernährung mit gemischter, nicht überreicher Kost der Eiweißabbau beim Erwachsenen im Magendarmkanal bis zu kleineren Bruchstücken, bis zu den Bausteinen der Eiweißstoffe, den Aminosäuren, erfolgt. Da diese in ihrer Struktur mit dem Ausgangsmaterial nichts mehr gemeinsam haben, wird dadurch verhindert, daß den Körperzellen, insbesondere aber nach dem Übergang ins Blut, den Leberzellen beständig bei der Verschiedenheit des Nahrungseiweißes ganz verschiedenartige und dauernd wechselnde Aufgaben gestellt werden. Dadurch, daß die Umwandlung über die Aminosäuren erfolgt, wird der Organismus von der Art der aufgenommenen Eiweißnahrung bis zu einem gewissen Grade unabhängig und auf diese Weise eine Umformung des artfremden Nahrungseiweißes in arteigenes Körpereiweiß garantiert — sofern überhaupt alle Bausteine, die der Organismus nicht selbst bereiten kann, in hinreichender Menge vorhanden sind.

Von den verschiedenen Autoren konnten denn auch in Übereinstimmung hiermit Aminosäuren nicht nur im Chymus, sondern auch im Blut nachgewiesen werden. *Abderhalden*[1]) gelang es neuerdings, durch Dialyse von großen Mengen von Rinder- und Pferdeblutplasma und -serum im Dialysat alle als Bausteine des Eiweißmoleküls bisher bekannten Aminosäuren zu isolieren, nachdem schon *Abel*[2]) 1913 auf dem internationalen Physiologenkongreß in *Groningen* durch Dialyse des strömenden Blutes beim lebenden Tier den Nachweis von Aminosäuren hatte demonstrieren können.

Schon daraus geht hervor, *daß unter normalphysiologischen Verhältnissen vom Darm aus das Eiweiß wohl nur in Form von Aminosäuren zur Resorption kommt;* höhermolekulare Stoffe, Peptone und Polypeptide geringerer Molekulargröße, gelangen höchstens in Spuren als solche in die Blutbahn. Man wird derartige Stoffe wohl im Blute feststellen können, aber ihr Vorkommen dürfte bei normaler

[1]) *Abderhalden, E.:* Isolierung von Aminosäuren aus Blut. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1921, 114, S. 250.

[2]) Zitiert nach *Abderhalden, E.:* Lehrbuch der physiologischen Chemie. 4. Aufl., I. Teil, S. 577.



Ernährung und intaktem Verdauungstraktus hauptsächlich nur bei endogenem Eiweißzerfall und auch dann nur in Spuren nachweisbar sein.

Es kommt nun aber auch vor, daß höher molekulare Abbaustufen des Eiweißes, ja bekanntlich selbst natives Eiweiß vom Darm aus ins Blut übergehen. Dies ist nicht nur unter pathologischen Zuständen der Fall, wie z. B. bei ernährungsgestörten Säuglingen[1]). Auch unter physiologischen Verhältnissen läßt sich dafür der Nachweis erbringen, vor allem bei neugeborenen Tieren — Hunden, Kätzchen, Kaninchen, Zickeln —[2]). Bei letzteren fand *Pfaundler* und *Schübel*[3]) am 10. Lebenstage nach Verabreichung von artfremder Kuhmilch nicht nur artfremdes Eiweiß, sondern auch Glucose und Laktose im Harn. Auch beim gesunden menschlichen Säugling konnten *Grulé* und *Bonar*[4]) zeigen, daß bei Zufuhr von artfremdem Eiweiß in der Zeit vom 4.—10. Lebenstage der Darm der Säuglinge offenbar besonders leicht hierfür durchlässig ist, ohne daß irgendeine Ernährungsstörung oder anderes vorliegt; auch sie fanden das verabreichte Eiweiß im Harn und zuweilen im Kot wieder. Gerade diese Beobachtungen erscheinen uns im Hinblick auf die Versuchsergebnisse von *Schiff* und *Stransky*[5]) über die Erfahrungen mit der hämoklastischen Krise beim Säugling, auf die wir, wie gesagt, später zurückkommen, wichtig. In all diesen zuletzt ausgeführten Fällen wird man annehmen dürfen, daß die in Betracht kommenden Verdauungsfermente resp. ihre Aktivatoren noch nicht in hinreichender Menge vorhanden sind im Sinne von *Salges* „werdender Funktion“[6]).

---

[1]) *Lust, F.:* Die Durchlässigkeit des Magendarmkanals für heterologes Eiweiß bei ernährungsgestörten Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilk. 1913, S. 243 u. 383, und *Uffenheimer:* Experimentelle Studien über die Durchlässigkeit der Wandungen des Magendarmkanals. Arch. f. Hyg. **55**, 1. 1906. — *Derselbe:* Zur Frage der intestinalen Eiweißresorption. Ebenda **64**, 383.

[2]) *Ganghofer* und *Langer:* Über die Resorption genuiner Eiweißkörper im Magendarmkanal neugeborener Tiere und Säuglinge. Münch. med. Wochenschr. 1904, 1497.

[3]) *Pfaundler, M.*, und *Schübel, H.:* Verdauungsversuche am Dünndarm junger Ziegen bei Einverleibung arteigener und artfremder Milch. Zeitschr. f. Kinderheilk. **30**, 55. 1921.

[4]) *Grulé, C. G.*, and *Bonnar, B. E.:* Précipitins to egg white in the urine of newborn infants. Amer. journ. of dis. of childr. **21**, Nr. 1, S. 89. 1921. Referat: Ber. d. ges. Physiol. u. exper. Pharmakol. **6**, 465. 1921.

[5]) *Schiff, Fr.*, und *Stransky, E.:* l. c.

[6]) *Salge, Br.:* Die Bedeutung der Geschwindigkeit der Entwicklung für die Konstitution. Zeitschr. f. Kinderheilk. **30**, H. 1/2, S. 1. 1921.

Aber auch am ausgewachsenen Tier gelang es *Messerli*[1]), wenn wir von älteren Angaben [*Röhmann*[2])], [*Reach*[3])] absehen, in Übereinstimmung mit anderen Autoren [*E. Zunz* und *P. Nolf*[4])] gegebenenfalls, z. B. experimentell bei Anlage der *Thiry-Vella*-Fistel, zu zeigen, daß eine ergiebige Menge von Nahrungsstickstoff sicher in Form von höheren Stufen wie Albumosen und Peptone durch das Darmepithel resorbiert werden kann, und *Borchardt*[5]) konnte beim Hund im Blut ein Pepton aus Elastin als Hemielastin nachweisen.

Wenn nun auch beim „werdenden" Organismus die Annahme der Resorption von höher molekularen Eiweißkomplexen auf Grund der eindeutigen Versuchsergebnisse der oben angeführten Autoren naheliegt, so kann man doch verstehen, wenn *Abderhalden*[6]) und andere in Anbetracht der Einwände, die man gegen derartige Experimentalversuche am Tier machen kann, nach wie vor die Ansicht vertritt, daß für den Übergang von Stoffen mit Peptonnatur ins Blut beim erwachsenen Menschen unter normalen Bedingungen ein einwandfreier Beweis noch aussteht. — In seinen oben angeführten Versuchen zur Isolierung von Aminosäuren gelang es *Abderhalden* in keinem Falle, Produkte nachzuweisen, „die noch Biuretreaktion zeigten". –

Aber selbst wenn man den Versuchen über die Resorption von Pepton und ähnlichen Stoffen aus mancherlei Gründen mit *Abderhalden* keine entscheidende Bedeutung zuerkennen will, so schließt der negative Befund derartiger Stoffe im Blut doch keineswegs die *Möglichkeit* des Überganges von höher molekularen, aber bereits unspezifischen Aminosäurekomplexen unter bestimmten Bedingungen auch beim Erwachsenen vollkommen aus, und auch *Abderhalden* äußert sich in diesem Sinne dahin, „daß man den Durchtritt von Eiweiß und höhermolekularen Abbaustufen, die noch den Charakter des Ausgangsmaterials haben, durch die Darmwand *erzwingen*[7]) kann, wenn man namentlich genuine, an und für sich schwer angreifbare Proteine, wie Plasma- bzw. Serumeiweißkörper, Hühnereiweiß usw. *in großer Menge* per os zugeführt".

[1]) *Messerli, H.:* Über die Resorptionsgeschwindigkeit der Eiweiße und ihrer Abbauprodukte im Dünndarm. Biochem. Zeitschr. **54**, 446, 1913.

[2]) *Röhmann, F.:* Über Sekretion und Resorption im Dünndarm. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **41**, 411. 1887.

[3]) *Reach, F.:* Untersuchungen über die Größe der Resorption im Dickdarm und Dünndarm. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **86**, 247. 1901.

[4]) Siehe bei *Messerli:* l. c.

[5]) Vgl. hierzu: *Abderhalden, E.:* Lehrbuch der physiol. Chemie. 4. Aufl.. I. Teil, S. 543. 1920, und insbesondere ebenda, Anmerkung [1]).

[6]) *Abderhalden, E.:* Lehrbuch.

[7]) Von uns hervorgehoben!



Diese auch dem Kliniker bekannte Tatsache, möchten wir auf Grund der Ergebnisse schon früher mitgeteilter Versuche noch erweitern: Nicht nur die Zufuhr schwerverdaulicher Eiweißstoffe hat einen unvollkommenen Abbau und damit den Übergang von peptonartigen Körpern zur Folge, sondern *jede unrationelle, einseitige Zufuhr von Eiweiß, zumal dann, wenn ein plötzlicher Übergang zu einer ungewohnten, qualitativ und quantitativ anders zusammengesetzten Eiweißnahrung eintritt.*

In unseren an Hunden angestellten Versuchen war uns dafür *das Verhalten der Leber bei einseitiger überreicher Ernährung*[1]) *mit Eiweiß, bei der Glykogenmast* und vor allem *bei Eiweißfütterung nach voraufgegangener Glykogenmast* oder, genauer gesagt, die Reizresp. Ausfallserscheinungen im Verhalten der Leberzellen der Indicator für einen „*erzwungenen*" Übergang höherer Abbauprodukte des Eiweißes ins Pfortaderblut.

Wir nahmen zur Erklärung der Versuchsergebnisse an, daß in diesen Fällen auch der erwachsene Organismus resp. die Verdauungsdrüsen bei der Überschwemmung mit Eiweiß den an sie gestellten Anforderungen in der Fermentproduktion unter diesen Umständen nicht gewachsen seien, und daß es infolgedessen zu einer Ansammlung von höhermolekularen Abbauprodukten kommen müsse, die ihrerseits auf den weiteren Abbau hemmend wirkten und als solche die Darmwand passierten. Insbesondere aber hielten wir diesen Fall für vorliegend in den Versuchen mit Eiweißfütterung nach voraufgegangener Glykogenmast, wo uns der *Wechsel* in der Nahrungszusammensetzung an erster Stelle hierfür verantwortlich schien: Durch einen plötzlichen Übergang zu einer ungewohnten, qualitativ anders beschaffenen Nahrung, ja eventuell schon durch Verabfolgung von Eiweißstoffen verschiedener Herkunft und damit verschiedener chemischer Zusammensetzung wird es erst zu einer Anpassung der spezifischen Fermentproduktion kommen müssen; wissen wir doch durch die einwandfreien Untersuchungen *Weinlands*[2]) am Hund, daß Pankreassaft sogar einen einfachen Nahrungsstoff wie Milchzucker nur nach Milchfütterung zu spalten vermag, während er nach längerer Milch*karenz* diese Fähigkeit verliert.

[1]) *Junkersdorf, P.:* Beiträge zur Physiologie der Leber. II. Mitteilung: Das Verhalten der Leber bei einseitiger Ernährung mit Eiweiß. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **186**, 254. 1921. — III. Mitteilung: Das Verhalten der Leber bei der Glykogenmast. Ebenda **187**, 269. 1921. — IV. Mitteilung: Das Verhalten der Leber bei Eiweißfütterung nach voraufgegangener Glykogenmast. Ebenda **192**, 305. 1921.

[2]) *Weinland, E.:* Über die Laktase des Pankreas. Zeitschr. f. Biol. **38**, 607. 1889. — *Derselbe*: Über die Laktase des Pankreas. II. Mitteilung: Zeitschr. f. Biol. **40**, 386. 1900.



Wenden wir diese physiologischen Überlegungen nun auf die Verdauungshämoklasie *Widals* an, so ergibt sich u. E., daß es nicht ohne weiteres angängig ist, beim *gesunden* Menschen, bei gewöhnlicher, nicht überreicher Eiweißkost unter auch sonst normalphysiologischen Bedingungen *das Ausbleiben der Verdauungshämoklasie kurzerhand immer durch Retention normalerweise entstehender höhermolekularer Eiweißabbauprodukte zu erklären.* Wir sind vielmehr der Ansicht, daß unter den angegebenen Bedingungen *bei intaktem Verdauungstraktus der Leber überhaupt keine, oder höchstens Spuren derartiger Verdauungsprodukte zugeführt werden,* daß diese vielmehr nur bei überreicher Ernährung, besonders einseitiger Eiweißzufuhr, als „*unphysiologische*“ Stoffe entstehen und infolge des unphysiologischen Eiweißabbaues ins Blut übergehen.

Damit soll keineswegs die *Möglichkeit* des Überganges peptonartiger Molekülkomplexe ins Blut unter den oben erwähnten Umständen von der Hand gewiesen werden. Außerdem aber ist nicht ausgeschlossen, daß abgesehen von dem Einfluß, den Art und Menge der Nahrung und eventuell Wechsel in der gewohnten Nahrungszusammensetzung ausüben, auch noch andere, vielleicht *individuelle* Faktoren (Alter, Geschlecht u. m. a.) hierbei in Frage kommen, und zudem ist, was besonders betont werden soll, der Übergang derartiger Stoffe in die Blutbahn ein, wenn auch *unphysiologischer*, aber doch nicht unter allen Umständen *pathologischer* Vorgang.

Um nun entscheiden zu können, wodurch es zur Auslösung der hämoklastischen Krise kommt, müssen wir uns des weiteren die Frage vorlegen, was dann geschieht, wenn Peptone oder polypeptid, artige Stoffe bei unphysiologischem Eiweißabbau zur Resorption kommen oder im Experiment parenteral verabfolgt werden. Wie reagieren die Leberzellen, denen diese Stoffe zugeführt werden, auf diese mehr oder weniger unphysiologischen Verdauungsprodukte?

Obschon wir diese Frage schon bei früherer Gelegenheit diskutiert haben[1]), halten wir es doch für angebracht, in diesem Zusammenhang nochmals darauf näher einzugehen, da uns ihre Beantwortung- wie wir sehen werden, in mancher Beziehung Aufklärung geben kann über die Bedingungen, unter welchen die hämoklastische Krise auftritt und damit über das Wesen derselben und uns so auch die verschiedene Beurteilung ihrer praktischen Bedeutung verständlicher macht.

Auf jeden Fall wirken die zugeführten Verdauungsprodukte als *Reiz* auf die Leberzellen, die als lebendiges System darauf mit einem aktiven Vorgang reagieren. Sind sie nur in *Spuren* im Pfortaderblut enthalten und treffen auf *funktionstüchtige* Leberzellen, so werden

[1]) *Junkersdorf, P.:* Beiträge zur Physiologie der Leber. IV. Mitteilung: l. c.

sie wahrscheinlich ohne weiteres verarbeitet, indem sie entweder als Eiweiß angesetzt oder abgelagert, oder in Glykogen umgeformt werden. Gelangen sie aber infolge unrationellen Abbaues in *größerer* Menge ins Pfordaderblut, so wirken sie als ausgesprochene „*Reizstoffe*", indem sie die Leberzellen zu erhöhter Funktion anregen.

Diese Annahme machten wir zur Erklärung unserer Versuchsergebnisse bei einseitiger Zufuhr von Eiweiß[1]) und stellten infolgedessen eine „*physiologische*" *Hyperplasie* der Leber fest mit Ansatz und eventueller Ablagerung von Eiweiß (Reserveeiweiß) und Aufspeicherung von Glykogen. Auf die gleiche Weise suchten wir uns auch das Verhalten der Leber bei der Glykogenmast[2]) verständlich zu machen, wo wir als Folge der *kombinierten* Mast eine sehr beträchtliche Glykogenablagerung (bis zu 18 $^0/_0$) und dadurch mitbedingt eine Lebergewichtszunahme auf das 3—4fache des Normalgewichts beobachteten, die wir in extremster Form als „*pathologische*" *Hyperplasie* anzusprechen für richtig befunden.

Treffen die hochmolekularen Verdauungsproduckte schließlich auf Leberzellen, die schon infolge einer voraufgegangenen Kohlenhydratmast mit Reservestoffen (Glykogen und Eiweiß oder Fett) beladen sind, wie in unseren Versuchen mit einseitiger Zufuhr von Eiweiß nach voraufgegangener Glykogenmast[3]), und die dadurch schon weit über die physiologischen Grenzen hinaus in Anspruch genommen sind, so wirken sie, zumal wenn sie in *größerer Menge* vorhanden sind, direkt schädlich, als Giftstoffe, als *spezifische* „*Lebergifte*" *(Asher)*.

Durch die dadurch bedingte Funktionsstörung wurde uns in unseren Versuchen der beträchtliche Glykogenschwund verständlich, für den sonst keine Erklärung gegeben werden konnte, da ja streng genommen die Glykogenmenge durch die Eiweißfütterung noch hätte zunehmen müssen.

Daß nun in Wirklichkeit Peptone und ähnliche Stoffe eine primäre Schädigung der Leberzellen bedingen können, das geht aus den Arbeiten *Ashers* und seiner Mitarbeiter hervor. Diese Forscher erbrachten den einwandfreien Beweis — wie wir bei früherer Gelegenheit ausführlich gezeigt haben[4]) —, daß bei intravenöser Peptonzufuhr oder bei Verfütterung bestimmter Eiweißabbauprodukte die Zellen nicht nur *morphologisch* geschädigt werden (*Kusmine, Boehm* u. a.), sondern daß auch ihre *Funktion* deutlich beeinträchtigt wird, indem diese Stoffe eine Hemmung der Glykogenbildung resp. Anhäufung, eventuell sogar einen vollkommenen Glykogenschwund zur Folge haben (*Pletnew*, *Tschannen*, *Richardson*, *Abelin* und *Corral*). Und auch wir konnten ja, wie schon erwähnt, bei der Glykogenmast mit nachfolgender Eiweißfütterung, in Übereinstimmung mit

[1]) *Junkersdorf, P.:* Beiträge zur Physiologie der Leber. Mitteilung II. l. c.
[2]) *Derselbe:* Beiträge zur Physiologie der Leber. Mitteilung III. l. c.
[3]) *Derselbe:* Beiträge zur Physiologie der Leber. Mitteilung IV. l. c.
[4]) *Derselbe:* Vergleiche hierzu Mitteilung II und IV. l. c.

den Versuchsergebnissen der genannten Autoren, eine beträchtliche Glykogenabnahme und damit einhergehend eine auffällige Abnahme des Lebergewichts feststellen, was wir ebenfalls auf die Giftwirkung unphysiologischer Eiweißabbauprodukte zurückführten.

Ein sehr prägnantes Beispiel für die schädliche Wirkung unphysiologischer Eiweißstoffe bieten auch Versuche von *Hashimoto* und *Pick*[1]). Ihnen gelang es durch einmalige parenterale Applikation von äußerst geringen Mengen körperfremden Eiweißes eine ausgesprochene Organproteolyse zu erzielen, die, was uns hier besonders interessiert, gerade vorwiegend die Leber betrifft, „so daß ein Fünftel bis ein Viertel des Lebereiweißes in Spaltprodukte umgewandelt wird“.

Auch neuere Untersuchungen von *Pentimalli*[2]) über Proteinkörperintoxikation, insbesondere über die Giftigkeit des Peptons, sprechen dafür, daß gewisse Eiweißderivate schwerwiegende Störungen auslösen und berechtigen zu der Annahme, daß Pepton an einem den Stoffwechsel beherrschenden Organ wie der Leber tiefgreifende Veränderungen bedingen kann[3]).

Wie aus diesen Ausführungen hervorgeht, ist also die Wirkungsweise der eventuell resorbierten Peptone wesentlich von der Menge abhängig. Was aber besonders wichtig erscheint, ist *die Abhängigkeit der Wirkung vom jeweiligen Zustand der Leberzellen.* Gerade dieser Umstand ist für das Verständnis des Mechanismus der Peptonwirkung von großer Bedeutung, weil wir hierin eine Erklärung sehen für die verschiedene Reaktion des Organismus, sowohl des lebergesunden wie des leberkranken, bei der Untersuchung mit Hilfe der *Widal*schen Methode.

Eine Leberzelle; die eine mehr oder weniger lange Zeit gehungert hat, ohne hierdurch wesentlich geschädigt zu sein, wird die ihr zugeführten Stoffe, also auch eventuell im Pfortaderblut vorhandene Peptone, auf jeden Fall in ganz anderer Weise verarbeiten als eine mit Reservestoffen überladene und daher weniger funktionstüchtige

[1]) *Hashimoto, M.* und *Pick, E. P.:* Über den intravitalen Eiweißabbau an der Leber sensibilisierter Tiere und deren Beeinflussung durch die Milz. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **76**, 89. 1914.

[2]) *Pentimalli, F.:* Studi sull' intossiciazioni proteica. III. Tossicita dell Peptone. Rass. internaz. di clin. e terap. J. 2, 185. 1921. Referat: Ber. d. ges. Physiol. u. exp. Pharm. **11**, 250. 1922.

[3]) Hiermit stimmen auch klinische Erfahrungen über die diätetische Behandlung des Diabetes überein. Das Eiweiß resp. seine Spaltprodukte sind nicht nur lediglich Zuckerbildner, sondern sie üben auch *toxische* Wirkung auf das Protoplasma der den Zucker assimilierenden und verwertenden Organe aus. — *Frank, E.:* Über die moderne Entwicklung der Therapie der Zuckerkrankheit. Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1922, Märzheft. S. 18.



oder gar durch irgendwelche voraufgegangene Einflüsse geschädigte oder kranke Zelle. Die Wirkung wird also bis zu einem gewissen Grade individuell verschieden sein und bei demselben Individuum, abgesehen vom Funktionszustande, auch vom augenblicklichen Bedarf nicht nur der Leber selbst, sondern auch des Gesamtorganismus an bestimmten Baustoffen abhängig sein. Des weiteren wird auch die durch die voraufgegangene und gewohnte Nahrung bedingte Anpassung der Leberzellen an bestimmte Nährstoffe und die damit gegebene *Einstellung auf einen bestimmten Stoffwechselchemismus* von, wenn auch vorübergehender, so doch weittragender Bedeutung sein können, insofern bei plötzlich einsetzendem Wechsel in der Nahrungszusammensetzung, wie dies bei der Anstellung der *Widal*schen Reaktion doch oft eintreten kann, auch eine Umstellung im Stoffwechselgetriebe der Leberzellen stattfinden muß[1]).

Was läßt sich nun nach unseren Darlegungen bisher bezüglich der Aufklärung des Wesens der hämoklastischen Krise *Widals* anführen?

Wir nehmen ohne weiteres mit *Widal* an, daß der Leber im Stoffwechselgetriebe neben vielem anderem die Aufgabe zukommt, das ihr zugeführte Eiweißabbaumaterial, also auch eventuell *höhermolekulare Komplexe des Eiweißmoleküls mit Peptonnatur,* zu verarbeiten. Da aber derartige Stoffe nur bei *unphysiologischem* Eiweißabbau unter den von uns angegebenen Bedingungen in nennenswerter Menge sich bilden, kann u. E. — wie schon erwähnt — das *Ausbleiben* der hämoklastischen Krise beim *gesunden Individum* nicht nach *Widal* durch *Retention* der die Auslösung der Krise bedingenden. *höhermolekularen Eiweißabbauprodukte* erklärt werden, weil der Leber normalerweise keine oder nur Spuren von diesen Stoffen zufließen.

Andererseits ist aber auch für das *Zustandekommen* der Krise nicht unbedingt eine schon bestehende *Insuffizienz* der Leber verantwortlich zu machen, sie kann auch bei *lebergesunden Individuen* auftreten. Ausschlaggebend hierfür ist der jeweilige *physiologische*

[1]) *Anmerkung.* Was *Rössle* in dieser Beziehung ganz allgemein ausführt, kommt in *Ashers* und unseren Versuchen im Verhalten der Leberzellen der Peptonwirkung gegenüber deutlich zum Ausdruck. „Man kann sagen, daß eine Reizung um so gefährlicher für die Gesundheit und das Leben einer Zelle sein wird, je mehr sie gezwungen ist, sich dabei passiv zu verhalten, wobei auch die Plötzlichkeit der Einwirkung die Gefahr steigert, weil Ausgleich durch Anpassung dabei gehindert ist," und „Hierbei wird sich das veränderte Verhalten je nach dem Zustand der Zelle sowohl in einer Steigerung noch häufiger, aber wohl mit abhängig von der Reizstärke, in einer Herabsetzung der allgemeinen oder der besonderen (spezifischen) Leistungen der Zelle verraten." — *Rössle, R.:* Zellentartung und Zelltod. Die Naturwissenschaften 1921, H. 14 (Die Pathologie als biologische Wissenschaft).



Funktionszustand der Leber. Da feststeht, daß Peptone als solche je nach dem Zustand der Zellen eventuell eine Leberzellschädigung bewirken können, besteht die Möglichkeit, daß schon so geringe Mengen von Peptonen, wie sie bei der *Widal*mahlzeit infolge der gegebenenfalls ungewohnten Eiweißzufuhr in Form von Milch sich bilden, genügen, um eine positive Reaktion herbeizuführen, wenn wir annehmen, daß diese unphysiologischen Stoffe auf Leberzellen treffen, die infolge eines weniger leistungsfähigen Zustandes nicht imstande sind, sie irgendwie zu verarbeiten, so daß sie unverändert in den Kreislauf übertreten. Zudem aber kann, wie wir späterhin noch ausführen werden, eine Leukopenie sich bemerkbar machen, auch ohne daß die Leber irgendwie hierbei im Spiele ist, eine Feststellung, die deshalb wichtig erscheint, weil von vielen, die die *Widal*probe praktisch anwandten, oft nur der Nachweis der Leukopenie herangezogen wurde.

Im übrigen stimmen wir mit *Widal* überein, daß bei *bestehender Insuffizienz* der Leber die Eiweißabbauprodukte, insbesondere die unphysiologischen, in den allgemeinen Kreislauf übertreten und dann die dem anaphylaktischen Chok ähnlichen Symptome der hämoklastischen Krise bedingen.

III.

Die Tatsachen, daß Peptone sicher in größerer Menge und je nach dem Zustand der Leberzellen auch schon in Spuren morphologische und damit einhergehende funktionelle Störungen bedingen können, gibt uns auch für manche vom Kliniker bei der Untersuchung mit der *Widal*methode gemachte Beobachtungen eine gewisse Erklärung oder bringt sie wenigstens unserem Verständnis näher.

Es gibt eine ganze Reihe von Stoffen, die ähnlich wie die Peptone die Leberzellen beeinflussen. Ihre Wirkung läßt sich in mancher Hinsicht mit der Peptonschädigung in Parallele setzen.

Wenn wir von den längst als spezifische Lebergifte bekannten Stoffen wie Phospor, Arsen, Quecksilber u. a. absehen, so können dies die verschiedensten chemischen Moleküle sein (Kaliumchromat, Urannitrat, Glycerincarbol und ähnliche), also Stoffe, die im allgemeinen nur selten dem Organismus zugeführt werden. Hierher gehören aber auch eine Reihe von Medikamenten, die relativ oft in den Organismus gelangen. Gerade in den letzten Jahren sind darüber wichtige Erfahrungen gesammelt worden, deren Kenntnis von Bedeutung ist.

Wohl am meisten bekannt und in ihrer Wirkung in dieser Beziehung näher untersucht sind Chloroform, Äther, Stickoxydul, Pilocarpin, Antipyrin, Salvarsan, Chinin, Atropin und manche andere.

Von einer Reihe dieser Stoffe wissen wir, daß sie nicht nur mehr oder weniger ausgeprägte Nekrosen des Leberzellenparenchyms bewirken, sondern,



was uns hier besonders interessiert, oft auch ausgesprochene *Funktionsstörungen* zur Folge haben. Diese Störungen können sich natürlich bei der Vielseitigkeit und Kompliziertheit der Leberfunktionen in der verschiedensten Weise äußern.

So ist schon länger bekannt, daß bei Phosphorvergiftung ebenso wie bei Chloroformvergiftung bestimmte Funktionen der Leberzellen beeinträchtigt werden: die Toleranz gegen Galaktose und Lävulose ist im allgemeinen in beiden Fällen herabgesetzt und der Nichtproteinstickstoff erscheint im Blute vermehrt[1]). Auch andere Funktionen wie die sterische Umwandlung von Lävulose in Dextrose, die neuerdings von *Isaac* und *Adler*[2]) nachgewiesen wurde, sind, wie aus den Durchströmungsversuchen dieser Autoren hervorgeht, an eine ziemlich weitgehende Intaktheit der Leberzellenstruktur gebunden.

Ein interessantes Beispiel für die schädigende Wirkung gewisser chemischer Stoffe wurde kürzlich von *Petini*[3]) angeführt. Er konnte zeigen, daß Antypirin, wenn es per os zu 0,5 g etwa einen Monat lang an Kaninchen verabfolgt wird, tiefgreifende Veränderungen zur Folge hat (Schwinden der radialen Skruktur in den Leberläppchen und Anzeigen der trüben Schwellung der Zellen) und auch, was in diesem Zusammenhang besonders wichtig erscheint, eine Herabsetzung der Funktion auslöst, insofern es die Zuckerbildung in der Leber hemmt, also ähnlich wirkt, wie Pepton in *Ashers* und unseren Versuchen. Diese Beobachtung läßt sich in Einklang bringen mit den Befunden französischer Autoren[4]), die bei bestehender Idiosynkrasie gegen Antipyrin öfters die hämoklastische Krise bei bestehender Leberinsuffizienz, sowohl durch Eiweiß wie durch Fett und Zucker auszulösen vermochten.

Auch das gehäufte Auftreten von Leberschädigungen nach Salvarsaninjektionen wäre hier anzuführen, und die Ansicht mancher Syphilidologen, daß der Spätikterus durch eine Leberschädigung nach Salvarsaninjektion bedingt, sei. besteht sicher zu Recht.

Charakteristische histologische Veränderungen an den Leberzellen des Frosches nach Verabfolgung von Schilddrüsengewebe beschreiben *Dragoin* und *Fauré Fremiet*[5]). Ihre Befunde sind deshalb interessant, weil durch andere Untersuchungen nachgewiesen wurde, daß nach Schilddrüsensubstanz ebenfalls der Glykogengehalt der Leber stark herabgesetzt wird[6]).

---

[1]) *Marshall, E. K.* and *Rowntree, L. G.:* Studies in liver and kidney funktion in experimental phosphorus and chloroform poisoning. Journ. of exp. Med. **22**, H. 3, S. 333. Zitiert nach Zentralbl. f. Physiol. **31**, 527.

[2]) *Isaac S.*, und *Adler, E.:* Über die sterische Umwandlung von Hexosen durch Organe und Zellen. (Ein Beitrag zur Frage der sogenannten Stereokinasen). Zeitschr. f. physiol. Chem. **115**, 105.

[3]) *Petini, A.:* Azione dell' antipyrina sulla cellula epatica. Arch. di farmacol. sperim. e science off. **29**, 65. Zitiert nach Berichten der ges. Physiol. u. experim. Pharmakol. **4**, 155. 1921.

[4]) Zitiert nach *Bauer, I.:* Die hämoklastische Krise, l. c.

[5]) *Dragoin, I.* et *Fauré-Fremiet:* Divers aspects de la cellule hépatique chez les têtards de Rana temporaria nourris avec de la thyroide. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **85**, 434. 1921. Referat: Berichte der ges. Physiol u. experim. Pharmakol. 10, S. 96. 1921.

[6]) Literatur siehe bei *Asher, L.:* Beiträge zur Physiol. der Drüsen. **44.** Mitt. *Königsberger, W.*: Die Wirkung des Schilddrüsenhormons bei gestörtem Kohlenhydratstoffwechsel durch Phlorhizindiabetes. Biochem. Zeitschr. **121**, 64. 1922.



Wir möchten auch in diesem Falle im Gegensatz zu *Cramer*[1]) eine durch die Schilddrüsensubstanz bedingte primäre Schädigung der Leberzellen als Grund für die Glykogenmobilisation in der Leber annehmen. *Siperstein* und *Litmann*[2]) sahen nach Chinininjektionen granuläre Degeneration mit deutlicher Kernschädigung der Leberzellen; *Rossi*[3]) fand nach Atropin und *Grynfellt* und *Lafont*[4]) nach Sulfonalgabe ausgesprochene histologische Veränderungen. Auch in diesen Fällen hätte sich sicher eine Funktionsstörung nachweisen lassen, falls man danach gesucht.

Daß als Folge der Strukturveränderungen meist Störungen im Kohlenhydratbindungsvermögen der Leber erwiesen wurden und über die anderen Funktionen weniger Angaben gemacht worden, mag wohl seinen Grund mit darin haben, daß gerade diese am einfachsten und leichtesten zu fassen sind. Man darf aber wohl annehmen, daß es hierbei auch zu einer Störung der Gesamtleistung des Organs kommen kann, da die verchiedenen sich in den Leberzellen abspielenden Prozesse doch miteinander verknüpft sind und in ihrer Gesamtheit den physiologischen Ablauf der Stoffwechselvorgänge bedingen.

Es ist wohl selbstverständlich, daß die Leber als spezifisches Entgiftungsorgan dieser entgiftenden Funktion um so eher gewachsen sein wird, je funktionstüchtiger ihre Zellen sind. Da nun der Funktionszustand seinerseits wesentlich mitabhängig ist von der Ernährung, so darf man weiterhin wohl annehmen, daß ein durch unrationelle oder gar einseitige Nahrung schon stark in Anspruch genommenes Organ auf körperfremde Gifte sowohl wie auf unphysiologische Verdauungsprodukte, anders reagieren wird, als ein voll funktionstüchtiges[5]).

---

[1]) *Cramer* und Mitarbeiter: Quart. Journ. of exp. physiol. 1917, 1918, 1919. Journ. of physiol. 1916. Zitiert nach *Asher*, Biochem. Zeitschr. **121**., 64. 1921.

[2]) *Siperstein, David M.* and *Litmann, Morris:* Studies on the effects of quinin on the liver, bloods, cells and urin of rabbits. Arch. of internat. med. **27**. 4, S. 449. 1921. Zitiert nach Ber.d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol. **8**, 573. 1921.

[3]) *Rossi, Alessandro:* Modificationi istologiche del fegato prodotte dall' atropina. Arch. di fisiol. **8**, S. 15. 1920.

[4]) *Grynfellt H.* et *Lafont, R.:* Sur la porphyrinurie experimentale. Lésions du foi chez un lapin porphyrinurique après intoxication chronique par le sulfonal. Cpt. rend. des séances de la soc. d. biol. **85**, 292. 1921. Zitiert nach Ber. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol. **10**, 94. 1921.

[5]) *Anmerkung:* Wie empfindlich die Leberzellen selbst körpereigenen Stoffen gegenüber reagieren, geht aus den bedeutsamen Untersuchungen *Skramliks* und *Hünermanns* hervor. Hiernach ruft schon Ringerlösung mit der Länge der Dauer wachsende Schädigungen in Form der trüben Quellung und Schwellung und vor allem Läsionen des Leberzellprotoplasmas hervor.

Stramlik, E. und *Hünermann, Th.:* Die überlebende künstlich durchströmte Leber im histologischen Bilde. Zeitschr. f. exp. Med. **11**. 349. 1921.



So konnte *Katz*[1]) — um ein praktisches Beispiel anzuführen — bei einer mit Salvarsan vorbehandelten Luetikerin mit einem besonderen von *Trybs* angegebenen Verfahren nachweisen, daß funktionstüchtige Zellen das aufgespeicherte Salvarsan schneller eliminieren als geschädigte, und auf Grund der Kriegserfahrungen wird ja allgemein angenommen, daß die Leistungsfähigkeit der Leberzellen durch dauernde Unterernährung oder einseitige Nahrungszufuhr leidet und damit ihre Widerstandsfähigkeit insbesondere Giften wie dem Salvarsan gegenüber nachläßt.

Aus Untersuchungen von *Graham* u. a.[2]) geht fernerhin hervor, daß die Empfindlichkeit der Leber bestimmten Giften gegenüber bei Fleischdiät viel größer ist als bei kohlenhydratreicher Nahrung, eine Beobachtung, die darauf hindeutet, daß die Leberzellen durch die infolge der einseitigen Eiweißnahrung sich bildenden unphysiologischen Verdauungsprodukte, die auch ihrerseits noch schädlich wirken können, den an sie dadurch gestellten Anforderungen durch *Arbeitsüberlastung* nicht gewachsen sind. — Derartige Feststellungen sind natürlich auch von praktischem Interesse. Man wird bei Anwendung bestimmter Medikamente z. B. bei längerdauernder Chloroformnarkose durch Regelung der Diät darauf Rücksicht nehmen müssen, um eventuellen Schädigungen vorzubeugen.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen, werden wir manche der Befunde, die bei den klinischen Untersuchungen mit der *Widal*methode erhoben wurden, vorsichtiger einschätzen müssen. In all den Fällen, wo eine längerdauernde Narkose mit Chloroform, Äther, Stickoxydul oder eine Salvarsanbehandlung voraufgegangen ist oder andere leberzellschädigende Medikamente der oben angeführten Art appliziert wurden, wird allein schon hierdurch bedingt auch bei sonst lebergesunden Individuen ein mehr oder weniger positiver Ausfall der Probe erzielt werden können. *Aber:* Der Grad des Ausfalls der Probe wird *individuell sehr verschieden* und *nicht nur abhängig von der Menge des Giftes, sondern wesentlich mitbedingt sein von dem jeweiligen durch die voraufgegangene Ernährung bestimmten physiologischen Zustand der Leberzellen vor der Applikation der Medikamente.*

Wir halten es weiterhin für nicht ausgeschlossen, daß gegebenenfalls eine an und für sich harmlose Medikamentschädigung der Leberzellen sich in schwererer Form äußert,weil durch die An-

[1]) *Katz:* Über einen Fall von Lebersyphilis. Inaug. Diss. Bonn 1912.

[2]) *Graham, E. A.:* The resistence of pups to late chloroform poisoning in its relation to liver glycogen. Journ. of exp. Med. **21**, 2, 185 und *Opie, E. L.* and *Alford, L. B.:* The influence of dictopon necrosis caused by hepatic and renal poisons. I. Dict. and hepatic lesions of chloroform, phosphorus or Alcohol. Journ. of Med. **21**, 1, 1. Zitiert nach Zentralbl. f. Physiol. **30**, 47 u. 75.

stellung der Probe in der gewöhnlichen Form mit Milch, infolge unphysiologischen Abbaues der nicht gewohnten Milcheiweiße, *sich zu der Schädigung durch die Medikamente noch eine Peptonschädigung addieren kann.*

Dies gilt auch für die Fälle, wo eine krankhafte Veränderung der Zellen durch andere Einflüsse vorliegt. Auch hier könnte, durch den Mechanismus der Probe selbst mitbedingt, ein falsches Bild von einer tatsächlich vorhandenen, vielleicht an und für sich geringfügigen Schädigung erzielt werden, weil auch bei diesen durch eventuell ins Pfortaderblut übergegangene, nicht gewohnte Milcheiweißpeptone eine *neue* Schädigung gesetzt werden kann. Manche der in der Literatur angeführten Fälle von latentem Hepatismus, die man mit der *Widal*probe aufgedeckt haben will, würden u. E. auf diese Weise eine wahrscheinliche Erklärung finden.

Unsere Deutung, daß die hämoklastische Krise auch bei *lebergesunden* Individuen durch unphysiologischen Eiweißabbau und dadurch bedingte Resorption höhermolekularer Abbauprodukte der Eiweißstoffe ausgelöst werden kann, findet eine wesentliche Stütze und Bestätigung durch die Befunde von *Holzer* und *Schilling*[1]). Sie stellten bei Fällen von Sub- und Anacidität meist eine ausgeprägte Verdauungsleukopenie fest und sind der Ansicht, „daß vielleicht die mangelhafte Aufspaltung des Eiweißes im Darm einen mehr oder weniger großen Teil der Schuld der *Widal*schen Reaktion trage“ und daß schon eine Störung im Magendarmkanal genügt, um eine hämoklastische Krise hervorzurufen.

Durch unsere Darlegungen finden ihre Befunde eine ausreichende Erklärung. Wie wir späterhin sehen werden, kann die Leukopenie schon allein durch die Resorption von höhermolekularen und damit blutfremden Abbaustufen erklärt werden. Aber auch die beiden übrigen Hauptsymptome können unter diesen Umständen zutage treten. Die infolge der Insuffizienz des Magendarmkanals zur Resorption gekommenen unphysiologischen Abbauprodukte können eben unter diesen Umständen als Giftstoffe auf die Leberzellen wirken, zumal wenn diese ihres Funktionszustandes wegen der Verarbeitung derselben nicht gewachsen sind, und sie infolgedessen schon nicht zurückhalten können.

In demselben Sinne spricht auch der gegenteilige Befund der Verdauungsleukocytose bei einem Fall von Hyperacidität, wenn hier,

[1]) *Holzer, P.* und *Schilling, E.:* Muß die hämoklastische Krise als spezifische Leberfunktionsprüfung aufgefaßt werden? Berl. klin. Wochenschr. Nr. 46, S. 1352. 1921. Siehe auch *Holzer, P.* und *Schilling, E.:* Die hämoklastische Krise nach *Widal* als Verdauungsleukopenie. Vergleichende Prüfung der Leberfunktion bei Leberkranken und Gesunden. Zeitschr. f. klin. Med. 98, 302. 1922.



wie in den Fällen von Hyperchlorhydrie, die *Le Noir* und *Richet*[1]) mitteilen, die hämoklastische Krise negativ ausfällt, so dürfte dies seinen Grund wohl darin haben, daß unter diesen Umständen die Verdauung im Magendarmtraktus in erhöhtem Maße vor sich geht und mithin keine höhermolekularen Abbauprodukte resorbiert werden, die die Krise bedingen.

Vielleicht haben wir es in den von *Le Noir* und *Richet* oben angeführten Fällen von Ulcus mit positivem *Widal* ebenfalls mit einem unphysiologischen Eiweißabbau zu tun, so daß auch hier der positive Ausfall der *Widal*probe resp. eines Teilsymptoms, der Leukopenie, nicht weiter auffallend wäre.

IV.

Wir wollen nunmehr untersuchen, wie die Auslösung der hämoklastischen Krise in den Fällen zustande kommt, wo die Probe nicht mit Eiweiß (Milch oder anderen eiweißhaltigen Mitteln), sondern mit Stoffen *nicht* eiweißartiger Natur angestellt wird.

Widal selbst und seine Mitarbeiter[2]) äußern sich bezüglich der Auslösung der Krise bei Diabetikern mit Zucker dahin, daß die Verdauungshämoklasie nach Eiweißzufuhr mit der Hämoklasie nach Zuckergabe nichts zu tun habe. Sie glauben, daß der Zucker die Krise nicht *direkt* auslöst, sondern daß die Zuckerzufuhr beim Diabetes durch einen Übergang von Fermenten des Kohlenhydratstoffwechsels aus den Organen (Leber!) in die Blutbahn herbeigeführt werde — eine Auffassung, die in dieser Form wohl wenig für sich hat.

Sömjén[3]) gelang es zuweilen, die hämoklastische Krise bei bestehender Leberinsuffizienz auch durch Fett in Form von Butter und durch Zucker in Form von Rohrzucker und — was sehr merkwürdig erscheint — sogar durch bloße Massage der Leber hervorzurufen. Er hält es auf Grund seiner Befunde nicht für berechtigt, auch in den Fällen, wo die Probe mit eiweißhaltigem Material ausgeführt wird, die von der eingeführten Nahrung abstammenden unvollständig abgebauten Eiweißkörper als auslösendes Moment für die Krise anzunehmen. Er nimmt deshalb zur Erklärung an, daß sie durch irgendeinen Reiz auf die insuffiziente Leber reflektorisch vom Duodenum und unterem Jejunum aus zustande kommt, und will der Krise überhaupt nur insofern Bedeutung beimessen, als sie anzeigt, „daß im Haushalt der Leber irgendeine Veränderung aufgetreten — mehr aber nicht."

Bauer[4]) nimmt eine Mobilisierung in der Leber aufgespeicherter, blutfremder, peptonartiger Stoffe an. Uns scheint diese Ansicht den physiologischen und klinischen Erfahrungen am ehesten gerecht zu werden. Wir halten es deshalb für angebracht, diese Auffassung vom physiologischen Standpunkt aus etwas näher zu beleuchten.

Auf Grund der Versuchsergebnisse der verschiedensten Autoren und unserer Befunde im Verhalten der Leber bei einseitiger Eiweiß-

[1]) *Le Noir* und *Richet:* l. c.

[2]) *Widal, Abrami* und *Jancovesco:* La crise hémoclasique par injection de sucre chez les diabetiques, l. c.

[3]) *Sömjén:* l. c.

[4]) *Bauer, J.:* l. c.



ernährung ist wohl heute nicht mehr daran zu zweifeln, daß die Leber als Eiweißspeicher angesprochen werden muß[1]).

Wenn nun mit Reserveeiweiß überladenen und dadurch schon weniger funktionstüchtigen Leberzellen oder gar gleichzeitig noch durch irgendeine schädliche Noxe affizierten Zellen *einseitig Kohlenhydrat oder Fett* zugeführt wird, so besteht die Möglichkeit, daß diese Zellen durch die Inanspruchnahme bei der Verarbeitung dieser Stoffe derartig mit Beschlag belegt werden, daß das in den Zellen aufgespeicherte Reservematerial eiweißhaltiger Natur nunmehr nicht in normaler Weise verarbeitet werden kann und infolgedessen in blutfremder Form *ausgeschwemmt* wird. — Der positive Ausfall der Krise nach Zufuhr von eiweißfreien Stoffen würde damit ebenfalls wesentlich vom Funktionszustande der Leberzellen abhängig sein, in diesem Falle von der Menge des Zelleinschlußeiweißes, des Reserveeiweißes.

Diese Annahme liegt nahe. Sie wäre in Parallele zu setzen der allgemein bekannten Mobilisierung des Glykogens durch einseitige Fettzufuhr, wie auch des zuerst von uns beobachteten Glykogenschwundes nach einseitiger Eiweißzufuhr. Wenn wir im letzteren Falle gewisse Abbauprodukte des Eiweißes für den Glykogenschwund verantwortlich machten, so könnten im vorliegenden Falle *gewisse Bausteine der Fette* (Fettsäuren) *oder der Kohlenhydrate, oder diese Stoffe selbst* hierzu Veranlassung geben, zumal sie der unphysiologischen einseitigen Zufuhr wegen in unphysiologischer, vielleicht *„zustandsfremder“* (*Abderhalden*) Form zur Resorption gekommen sein können. Diese Stoffe würden dann indirekt die Krise auslösen durch *Ausschwemmung* der die Blutdrucksenkung und Veränderung der Gerinnbarkeit bedingenden Eiweißstoffe mit Peptonnatur.

Bis zu einem gewissen Grade würde auch der positive Ausfall der Probe nach Massage (*Sömjén*) verständlich; in diesem Falle könnte die Massage als mechanischer Reiz für die Mobilisation derartiger Stoffe verantwortlich gemacht werden. Hierfür läge allerdings kein Analogon vor.

Aber selbst wenn die Leber überhaupt kein Reserveeiweiß in ihren Zellen enthielte, könnte infolge der intensiven Inanspruchnahme durch die Menge der ungewohnten, einseitig zugeführten, eiweißfreien Nährstoffe oder deren vielleicht unphysiologischen, „zustandsfremden“ Bausteine, besonders bei gleichzeitig noch bestehender verminderter Widerstandsfähigkeit durch die Art der voraufgegangenen Ernährung, *ein degenerativer Prozeß mit Einschmelzung von Leberzellenprotoplasma* einsetzen und zur Auslösung der Krise Veranlassung geben.

Daß tatsächlich in Abhängigkeit vom Funktionszustand der Zellen durch unphysiologische Stoffwechselprodukte ein Gewebs-

[1]) Literatur in unserer Mitt. 2, l. c.



zerfall eingeleitet werden kann, ergibt sich aus Versuchen von *Ringer* und *Underhill*[1]), die bei hungernden Hunden durch Proteosenzufuhr einen derartigen Zerfall einwandfrei nachweisen konnten. Insbesondere aber geht dies aus den bereits oben angeführten Befunden von *Hashimoto* und *Pick*[2]) hervor, die — wie gesagt — nach einmaliger Verabfolgung ganz geringer Mengen von körperfremden Eiweißstoffen eine auffallende Leberproteolyse eintreten sahen.

In diesem Zusammenhang erscheint es uns angebracht, auch noch auf einen anderen wesentlichen Punkt aufmerksam zu machen. Nur von den wenigsten Autoren, die die *Widal*methode klinisch anwandten, wurde im einzelnen Fall nach allen drei Hauptsymptomen gefahndet, meist wurde nur die *Leukopenie* als auffallendstes und am einfachsten zu bestimmendes Teilsymptom herangezogen. Nun kann aber eine Leukopenie, wie schon angedeutet, nachweisbar sein, ohne daß die Leber insuffizient ist, also ohne daß überhaupt peptonartige Stoffe in den allgemeinen Kreislauf übertreten. Gerade diese Möglichkeit kann bei Anstellung der Probe mit eiweißfreiem Material vorliegen: Der durch den Übergang eiweißfreier aber unphysiologischer Stoffe ins Pfortaderblut bedingten Leukopenie braucht dann nicht eine Blutdrucksenkung und veränderte Gerinnbarkeit parallel zu gehen; die Leber kann dieser Stoffe Herr werden — sofern sie voll funktionstüchtig ist —, ohne daß von ihr, nach unseren obigen Darlegungen, peptonartige Stoffe in den allgemeinen Kreislauf abgegeben werden. Auf diese Weise fänden die als „dissoziierte“ Krisen bezeichneten Fälle, bei denen die Leukopenie nicht von einer Blutdrucksenkung und einer veränderten Gerinnbarkeit begleitet ist, eine sehr wahrscheinliche Erklärung.

Ein klares eindeutiges Bild über diese komplizierten Verhältnisse wird natürlich erst dann möglich sein, wenn — wie dies von *Bauer*[3]) in Aussicht gestellt ist — der Nachweis von im Blut vorhandenen Eiweißabbauprodukten mit Peptonnatur zur Aufklärung der Frage mit herangezogen werden.

V.

Wir wenden uns nun der Frage zu, wie die interessanten und überaus bedeutsamen Befunde von *Schiff* und *Stransky*[4]) beim Säugling bei Anwendung der *Widal*-Probe zu bewerten sind.

---

[1]) *Ringer, M.*, und *Underhill, Frank P.:* Studien über die physiologische Wirkung der Eiweißderivate. VII. Der Einfluß verschiedener Eiweißspaltprodukte auf den Stoffwechsel hungernder Hunde. Journ. of biol. Chem. **48**, 508. 1921. Referat: Chem. Zentralbl. 1/2, Nr. 3, S. 148, 1922.

[2]) *Hashimoto, M.*, und *Pick, E. P.:*

[3]) *Bauer, J.:* l. c.

[4]) *Schiff, Fr.* und *Stransky, E.:* l. c.

Wie schon erwähnt, ziehen die genannten Autoren aus ihren umfangreichen Untersuchungen den Schluß, *daß die hämoklastische Krise beim Säugling nicht als ein Ausdruck gestörter Leberfunktion gedeutet werden darf und auch keine eiweißspezifische Reaktion sein kann,* weil sie sowohl beim gesunden wie auch beim kranken Säugling in derselben Weise und unabhängig von der jeweils verabfolgten Nahrung auftritt. In eindeutiger Weise stellten sie durchgehends eine ausgesprochene Leukopenie als Zeichen des positiven Ausfalls der Probe fest und kommen auf Grund ihrer Befunde zu dem Ergebnis, „daß beim Säugling von einer Verdauungsleukocytose nicht gesprochen werden kann. *Das Physiologische beim Säugling ist die Verdauungsleukopenie*". Die Verdauungsleukocytose, die beim Erwachsenen nach Eiweißzufuhr stets beobachtet wird, tritt beim Säugling nur nach peroraler Zufuhr von bestimmten *Aminosäuren* auf.

Wie ist nun dieses entgegengesetzte Verhalten hinsichtlich der Leukocytenreaktion beim Säugling und beim Erwachsenen zu erklären?

Schiff und *Stransky* nehmen zur Deutung ihrer merkwürdigen Befunde eine sogenannte *Verteilungsleukopenie* (*Schilling*) an, derart, daß sich während der Verdauung die weißen Blutkörperchen in den Bauchorganen ansammeln und dadurch die Leukopenie im peripheren Blut verursachen. Die Leukocytose dagegen führen sie auf Grund experimenteller Untersuchungen anderer Autoren (*Goldscheider* und *Jakob*) auf eine gesteigerte Tätigkeit des leukopoetischen Systems zurück. Da sie nun beim Säugling einzig und allein mit Aminosäuren eine Leukocytose auslösen konnten, so ist man nach ihrer Ansicht berechtigt, die Aminosäuren auch als die Stoffe anzusprechen, die die gesteigerte Funktion des leukopoetischen Systems bedingen. Diese Schlußfolgerung dürfte das Richtige treffen, sie würde uns auch die Verhältnisse bezüglich der Leukocytenreaktion beim Erwachsenen näherbringen. Hier muß bei durchgreifendem Eiweißabbau, wie er normalerweise vor sich geht, infolge der zur Resorption kommenden Aminosäuren eine Leukocytose einsetzen. Gelangen dagegen infolge unphysiologischen Eiweißabbaues wie bei Überschwemmung mit Eiweiß oder bei Sekretionsstörungen (Sub- und Anacidität) peptonähnliche Stoffe ins Pfortaderblut, so wird ebenfalls eine Verteilungsleukopenie in Erscheinung treten.

Daraus folgt mit großer Wahrscheinlichkeit, „daß die Entscheidung darüber, ob es zur Verdauungsleukocytose kommt oder nicht — auch beim Säugling — nicht in der Leber, sondern vornehmlich im Magendarmkanal getroffen wird", denn die Entscheidung über diese Frage wird hauptsächlich „vom fermentativen Abbau wie auch von den Resorptionsverhältnissen im Darmkanal abhängen, ob die Amino-



säuren in solchen Mengen abgespalten werden und zur Resorption gelangen, daß sie auf das leukopoetische System ihre Reizwirkung ausüben".

Auf Grund der oben von uns angeführten Arbeiten über die Art der Eiweiß*resorption* bei neugeborenen Tieren und beim menschlichen Säugling darf man nun wohl als bewiesen betrachten, daß beim „werdenden" Organismus der Eiweißabbau *nicht* bis zu Aminosäuren erfolgt, wohl deshalb, weil die zum Abbau erforderlichen Fermente — wie wir schon ausführten — noch nicht zur Verfügung stehen. *Dieses unvollkommenen Abbaues wegen ist es mithin auch verständlich, wenn beim Säugling normalerweise keine Leukocytose, sondern Leukopenie auftritt.*

Das entgegengesetzte Verhalten hinsichtlich der Leukocytenreaktion fände damit seine Erklärung — wie dies auch *Schiff* und *Stransky* schon angeben — in einer *Verschiedenheit des Eiweißabbaues.* Es ist fernerhin ohne weiteres klar, daß es in einem bestimmten Lebensalter zu einem Umschlag in der Art des Abbaues der Nährstoffe und somit in der Reaktionsweise des Organismus kommen muß. Der Zeitpunkt wird aber sicherlich, wie dies von *Salge*[1]) für andere Funktionen bereits erwiesen wurde, individuell sehr verschieden früh oder spät eintreten können und auch wieder abhängig von der Ernährung sein. In Analogie zu anderen „werdenden Funktionen" (*Salge*) ist es vielleicht nicht ausgeschlossen, daß ein unvollkommener Abbau als „unphysiologisch", als *konstitutionelle Anomalie*, sogar dauernd bestehen bleiben kann, an die sich dann das Gesamtgeschehen im Organismus allmählich anpassen wird.

Versuche, den Zeitpunkt des Umschlages der Leukocytenreaktion näher zu bestimmen, wurden schon von *Schiff* und *Stransky* angestellt. An umfangreicherem Material durchgeführt, werden sie sicher noch manche interessante Resultate ergeben.

In Übereinstimmung mit dem Befund von *Schiff* und *Stransky* kommt auch *Adelsberger*[2]) zu dem Ergebnis, daß nach Aufnahme von Muttermilch beim Säugling eine sofort einsetzende Leukopenie zu konstatieren ist. Sie beobachtete aber im Gegensatz zu ihnen nach Kuhmilch und künstlichen Nährgemischen, gleichgültig ob Eiweiß, Fett oder Kohlenhydrate gereicht wurden, eine *Leukocytose*, *„vor der sich allerdings eine geringe Senkung sofort nach der Nahrungsaufnahme einschieben kann."* Während die Leukopenie nach ihren Befunden immer *sofort* nach der Nahrungsaufnahme einsetzt, tritt

[1]) *Salge, Br.:* l. c.

[2]) *Adelsberger, Lucie:* Die Verdauungsleukocytose beim Säugling. Zeitschr. f. Kinderheilk. **29**, 156. 1921.



die Verdauungsleukocytose meist erst *in der 2. bis 3. Stunde* und auch in der Größe individuell sehr verschieden ein.

Was nun die von *Adelsberger* bezüglich der Leukocytose nach artfremder Nahrung, insbesondere nach Kuhmilch angeführten Fälle betrifft, so ist wohl die Annahme zulässig, daß sich auch hier in Übereinstimmung mit den Befunden von *Schiff* und *Stransky* wohl ebenfalls eine Leukopenie hätte feststellen lassen, *wenn die Leukocytenzählung zu einem früheren Zeitpunkte wäre vorgenommen worden*, zumal ja nach ihrer eigenen Angabe sich sofort nach der Nahrungsaufnahme „*eine Senkung einschieben kann*“.

Untersuchungen an Neugeborenen[1]), denen unnatürliche Nahrung gereicht wurde, sprechen in demselben Sinne, zuerst tritt Leukopenie, dann Ansteigen der Leukocyten ein.

Auch französische Autoren fanden neuerdings, daß sich sowohl beim Brust- wie beim Flaschenkinde eine „leukopenische Phase“ findet. Sie tritt aber nur auf, wenn eine von dem Alter der Kinder abhängige Mindestmenge an Milch getrunken wird[2]).

Wir werden im folgenden Abschnitt auf diese Verhältnisse in anderem Zusammenhang noch zurückkommen.

Ob die anderen Symptome der hämoklastischen Krise, die Blutdrucksenkung und die veränderte Gerinnbarkeit des Blutes beim Säugling in derselben Weise und unter denselben Umständen auftreten wie beim Erwachsenen bleibt noch näher zu untersuchen.

Bezüglich des entgegengesetzten Verhaltens der Leukocytenreaktion in beiden Lebensaltern möchten wir uns auf Grund der Befunde von *Schiff* und *Stransky* — mit denen die Ergebnisse der Untersuchungen von *Adelsberger* und *Auricchio* in Einklang zu bringen sind — und nach den bisher vorliegenden Erfahrungen über die Art der Resorption der Nährstoffe beim „werdenden“ Organismus dahin zusammenzufassen:

Beim Säugling ist die Leukopenie *physiologisch* (*Schiff* und *Stransky*) und durch *eine mangelnde resp. noch in Entwicklung begriffene Ausbildung der Funktion des Magendarmkanals im Abbau der Nährstoffe* bedingt, im Sinne von *Salges* „werdender Funktion“; beim Erwachsenen dagegegen tritt sie nur auf unter *unphysiologischen* resp. *pathologischen* Bedingungen (einseitige Nahrungszufuhr, plötzlich einsetzender Wechsel in der Ernährung resp. Sekretionsstörungen der Verdauungsdrüsen).

[1]) *Auricchio, Luigi:* La razione leucocitaria digestiva nel neonato. Pediatria 29, 977. 1921. Referat: Ber. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol. **12**, 78. 1922.

[2]) *Vorlencourt, H., Baru, G.* et *Paychère:* Recherches sur la leukocytose digestive chez les nourrissons. Paris méd. **11**, 129. 1921. Zit. nach Ber. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol. **12**, 247. 1922.



VI.

Wir hätten nunmehr näher zu untersuchen, wodurch die verschiedenen Symptome der Verdauungshämoklasie *im einzelnen* zustande kommen.

Auch darüber gehen die Ansichten noch weit auseinander. Nach *Widal* und seinen Mitarbeitern sollen die Symptome in ihrer Gesamtheit, wie schon erwähnt, dadurch bedingt sein, daß höhermolekulare Stoffe des Eiweißabbaues bei Leberinsuffizienz in den allgemeinen Kreislauf übertreten resp. in den Fällen, wo die Probe mit nicht eiweißhaltigem Material angestellt wird, sollen kohlenhydratspaltende Fermente aus der Leber ins Blut übergehen.

Die eigentliche Ursache für die darauf in Erscheinung tretenden Blut- und Gefäßveränderungen sehen sie in einer dadurch hervorgerufenen Störung des physikalisch-chemischen Verhaltens des Blutplasmas resp. seiner Kolloide. Sie bezeichnen deshalb den ganzen Symptomkomplex auch als „*kolloidoklastische Krise*“.

Der Analogie der hämoklastischen Krise mit dem Peptonchok wegen glaubt auch *Bauer*[1]), daß man um die Annahme wohl nicht herumkomme, „daß es irgendwelche, vielleicht auch artgleiche, aber blutfremde Eiweißprodukte sein müssen, die diesen „Chok en miniature“ herbeiführen.

1. Was zunächst die *Leukopenie* als wesentlichstes Symptom, das gewöhnlich klinisch ausschließlich als charakteristischstes Merkmal herangezogen wird, betrifft, so ist davon vorhin schon die Rede gewesen und hierbei erwähnt worden, daß sie beim Säugling, aber auch wohl beim Erwachsenen als *Verteilungsleukopenie* angesprochen werden muß, und daß die Frage, ob es zur Leukocytose oder Leukopenie kommt, beim Erwachsenen hauptsächlich abhängig ist vom fermentativen Abbau im Darm.

Gerade die Tatsache, daß der Eiweißabbau im Darm das Ausschlaggebende hierfür ist und daß normalerweise beim Erwachsenen nach Eiweißzufuhr Leukocytose auftritt, spricht für unsere eingangs aufgestellte Behauptung, daß unter normalen Bedingungen beim Erwachsenen der Eiweißabbau durchgreifend bis zu den Reizstoffen für das leukopoetische System, den Aminosäuren, erfolgt und das Ausbleiben der hämoklastischen Krise beim gesunden Erwachsenen mithin auch nicht mit *Widal* durch Retention höhermolekularer Abbaustufen des Eiweißes in der Leber erklärt werden kann.

In derselben Weise wird wohl auch die Leukopenie in den Fällen zu deuten sein, wo die *Widal*probe mit eiweiß*freien* Stoffen (Fett und bestimmten Kohlenhydraten) angestellt wird. Auch hier wird infolge der einseitigen Zufuhr dieser Nährstoffe wohl ein Teil derselben dem

[1]) *Bauer, J.:* l. c.

fermentativen Abbau im Darm entgehen und unverändert ins Pfortaderblut übergehen, wodurch es daun zu der abnormen Verteilung der weißen Blutkörperchen kommt. Dieser Vorgang ist beim Säugling, wie *Schiff* und *Stransky* gezeigt haben, physiologisch realisiert. Beim Erwachsenen denken wir uns ihn *reflektorisch ausgelëst, chemotaktisch bedingt,* durch den unphysiologischen Gehalt des Pfortaderblutes an unvollkommen abgebautem Nährmaterial. Er stellt eine *Abwehrreaktion* des Organismus (*Abderhalden*) dar, in dem Sinne, daß durch die Ansammlung der Leukocyten, die vielleicht diese Stoffe als Vehikel transportieren und für die weitere Verwertung vorbereiten oder gar durch Produktion spezifischer Abbaufermente schon denaturieren, eventuell vorliegende Störungen des physikalisch-chemischen Zustandes des Plasmas beseitigt und Schädigungen der Leberzellen verhütet werden.

Die Hauptaufgabe aber, diese Stoffe unschädlich zu machen, fällt der Leber als eigentlichem Entgiftungsorgan zu. Ist sie voll funktionstüchig, so wird sie dieser Aufgabe gewachsen sein; es brauchen die Folgen der Störung nicht in den anderen Symptomen der hämoklastischen Krise zum Ausdruck zu kommen. Ist dies dagegen nicht der Fall, sei es der Menge der Stoffe resp. ihres eigenen Funktionszustandes oder einer schon bestehenden Insuffizienz wegen, so werden durch den Übergang der unvollkommenen Abbauprodukte in den allgemeinen Kreislauf auch die anderen Symptome der hämoklastischen Krise auftreten. (Erklärungsmöglichkeit für das Zustandekommen der „dissoziierten“ Krisen!)

In diesem Zusammenhang müssen wir nun nochmals auf die Befunde von *Adelsberger*[1]) beim Säugling zurückkommen. Wenn tatsächlich, wie aus ihren Untersuchungen geschlossen werden darf, ein Unterschied in der Leukocytenreaktion bei Verabfolgung *verschiedenartiger* Nahrung beim Säugling besteht, insofern er auf *arteigene* Nahrung mit einer *sofort einsetzenden, länger anhaltenden Leukopenie* reagiert, auf *artfremde* dagegen mit einer nur *kurzdauernden, die schnell in eine mehr oder weniger ausgesprochene Leukocytose* umschlägt, so drängt sich die Frage auf, worin *dieses* verschiedene Verhalten begründet ist?

Wird dem Säugling *arteigenes* Eiweiß in Form von Muttermilch zugeführt, so ist eine Umformung dieser Nährstoffe ebenso wie der übrigen in der Milch enthaltenen Bestandteile u. E. nicht in dem Maße erforderlich, wie bei Verabreichung von *artfremdem* Nährmaterial. Im ersteren Falle wird durch die sofort einsetzende Ansammlung der Leukocyten in den Abdominalorganen wahrscheinlich, *ohne daß ein weiterer durchgreifenderer Abbau notwendig ist,* das arteigene Mate-

[1]) *Adelsberger, Lucie:* l. c.

rial vielleicht durch eine assimilierende Tätigkeit der Leukocyten der Leber übergeben, wo es dann in *bluteigene* Stoffe übergeführt wird. Wird dagegen *artfremdes* Material verabfolgt, so könnte man sich vorstellen, daß nach dessen Resorption ebenfalls eine Leukocytenansammlung einsetzt, so daß auch in diesem Falle aus denselben Gründen eine, wenn auch schneller vorübergehende, Leukopenie sich bemerkbar machen muß. Da aber dieses Material seiner Artfremdheit wegen vom Säuglingsorganismus in dieser Form nicht ausgenützt werden kann, so übernimmt die Leber die Rolle, es in *unspezifische Abbauprodukte* zu zerlegen, da der Darm aus Mangel an spezifischen Fermenten hierzu nicht imstande ist. Da nun bei der durchgreifenden Proteolyse in der Leber unspezifische Aminosäuren entstehen, wird es nunmehr gleich nachher zu einer Leukocytose kommen müssen, da ja die Aminosäuren, wie angenommen wird, die Reizstoffe sind, die das leukopoetische System zu erhöhter Tätigkeit anregen.

Hiernach wäre der Unterschied der Reaktion kein prinzipiell, sondern nur graduell verschiedener, und es ist ohne weiteres verständlich, daß diese Vorgänge sowohl in bezug auf die Geschwindigkeit der zeitlichen Aufeinanderfolge als auch auf die Größe der Leukocytenschwankung nicht nur durch die Art, sondern auch die Menge der Nährstoffe und ihre Vermischung und das Alter wesentlich beeinflußt werden.

Diese Überlegungen, für die natürlich noch die Grundlagen fehlen, würden u. E. das Wesen der Verdauungsleukopenie resp. Leukocytose dem Verständnis wesentlich näherbringen.

Es würde damit der Säuglingsleber eine sehr wichtige Aufgabe zugeschrieben, deren normale Erfüllung für das gesamte Stoffwechselgeschehen von weittragender Bedeutung wäre. Es ist wohl sicher, daß diesem Organ, das gerade beim Säugling durch seine enorme relative Größe imponiert, im Säuglingsalter auch noch manche andere wichtige Aufgaben zufallen.

Es ergibt sich fernerhin daraus, daß plötzlicher Wechsel vor allem in der Art der Ernährung mit Eiweiß *verschiedener Herkunft* schwerwiegende Folgeerscheinungen nicht nur im Chemismus der Leber selbst als Zentralstoffwechselorgan, sondern auch im Gesamtstoffwechselgeschehen auslösen muß, zumal, wenn durch voraufgegangene Überernährung infolge Überladung mit Reservestoffen oder durch andere schädliche Einflüsse, der Funktionszustand der Leberzellen beeinträchtigt ist.

Aus alledem ergibt sich mithin, daß bei der Leberfunktionsprüfung mit der *Widal*methode beim Säugling sowohl wie beim Erwachsenen der Nachweis der Leukopenie *allein* nicht ohne weiteres als ein Zeichen gestörter Leberfunktion angesprochen werden darf

da es in beiden Lebensaltern zu einer Leukopenie kommen kann, ohne daß eine Leberinsuffizienz vorzuliegen braucht.

2. Zweifelsohne ist das zweite Hauptsymptom der hämoklastischen Krise, *die Blutdrucksenkung*, der Ausdruck der Erweiterung des peripheren Gefäßsystems.

Was die Wirkung unphysiologischer Verdauungsprodukte auf den Blutdruck angeht, auf die es hier ankommt, so wurde experimentell die Wirkung von Pepton von verschiedenen Autoren, wohl zuerst von *Thompson*[1]) untersucht. Er zeigte, daß nach Peptoninjektion eine unter Umständen bis zur Chokwirkung gesteigerte Senkung eintreten kann, die durch direkte Einwirkung des Peptons auf die Gefäßwand oder die in ihr liegenden Nervenendigungen bedingt ist. Nach *Popielski*[2]), der sich eingehend mit dem Mechanismus der Peptonwirkung befaßt hat, muß es als feststehende Tatsache angesehen werden, daß *Witte*pepton, Hunden injiziert, den Blutdruck durch Einwirkung auf den peripheren vasomotorischen Apparat erniedrigt und zwar durch Lähmung der Endigungen der vasomotorischen Nerven der glatten Muskeln. Der Grad der Druckerniedrigung, sowie die Dauer der Erniedrigung stehen hierbei in direktem Verhältnis zur Menge des eingeführten Peptons.

Die Ergebnisse dieser Experimente lassen sich wohl ohne Bedenken auf die hämoklastische Krise anwenden. Wir werden auch hier für die Blutdrucksenkung in den Kreislauf übergetretene Peptone oder peptonähnliche Stoffe heranziehen dürfen, mögen diese nun als solche zur Resorption gekommen und infolge einer vorliegenden Leberinsuffizienz die Leber unverändert passiert haben oder, nach unserer ebenfalls möglichen Anschauung, erst eine Leberschädigung bedingt haben und nun infolge der dadurch bedingten Funktionsstörung der Leberzellen ins Blut übergegangen sein.

Auch in den Fällen, wo die hämoklastische Krise durch eiweiß*freie* Nährstoffe ausgelöst werden konnte, könnte die Blutdrucksenkung eine Erklärung finden, wenn wir, wie oben auseinandergesetzt eine Ausschwemmung des in den Leberzellen deponierten Eiweißmaterials in Form von Peptonen oder durch derartige Stoffe bedingte degenerative Prozesse mit Eiweißzerfall annehmen.

3. Das dritte Hauptsymptom, was noch zu besprechen wäre, ist *die veränderte Gerinnungsfähigkeit des Blutes*.

Aus zahlreichen Untersuchungen geht ohne Zweifel hervor, daß Pepton nach intravasculärer Injektion nicht *direkt* gerinnungshemmend

---

[1]) *Thompson, W. H.:* The physiological affects of „peptone" when injected into the circulation. Journ. of Physiol. **24**, 374. 1899.

[2]) *Popielski, L.:* Über die physiologischen und chemischen Eigenschaften des Peptons Witte. *Pflügers* Arch. f. d. ges. Physiol. **126**, 483. 1909.



wirkt, sondern daß es zur Erzeugung der Ungerinnbarkeit „*einer vitalen Tätigkeit des Organismus unter dem Einfluß des Peptons*" bedarf [*Morawitz*[1])].

Hierbei spielt nun die *Leber* eine wahrscheinlich ausschlaggebende Rolle, denn in allen Versuchen, in denen die Leber ausgeschaltet oder geschädigt wurde, bleibt die Gerinnungswirkung des Peptons aus[2]), so daß die Annahme berechtigt erscheint, *daß der Sitz der Störung unter der Peptonwirkung in den Leberzellen zu suchen ist*; es muß also mit anderen Worten die veränderte Gerinnbarkeit in Beziehung zur Leberfunktion stehen.

Die von *Asher* und seinen Mitarbeitern und unseren Befund einwandfrei festgestellte Wirkung des Peptons auf die Struktur und den Chemismus der Leberzelle legt es nun nahe, in diesem Zusammenhang die Frage nach dem Mechanismus der Peptonwirkung bei der Blutgerinnung näher zu untersuchen und zu sehen, *ob sich nicht irgendwelche Beziehungen zwischen den in ihrer Struktur und ihrem Chemismus veränderten Zellen und der veränderten Blutgerinnbarkeit nachweisen lassen*, zumal die Ansichten über diese Wirkung des Peptons zurzeit noch wenig geklärt und zum Teil noch weit auseinandergehen, und das Wesen der Gerinnung des Blutes an und für sich ebenfalls noch sehr verschieden gedeutet wird.

Es ist wohl ohne weiteres klar, daß eine wesentliche Vorbedingung für das Studium des Gerinnungsvorganges und damit natürlich auch für das Verständnis der Wirkung der die Blutgerinnung beeinflussenden Stoffe *die Kenntnis von der Herkunft* resp. *der Bildung des Substrates der Gerinnung, des Fibrinogens*, ist.

Eine ganze Reihe von Beobachtungen weisen auf die Leber als Hauptursprungsort des Fibrinogens hin. Die fibrinogenbildende Fähigkeit der Leberzellen haben wir a. a. O.[3]) eingehend erörtert. Wir haben dort gezeigt, daß die Resultate unserer Versuche (Lebergewichtszunahme nach Eiweißfütterung durch Eiweißablagerung) sowie der histologische Nachweis von Eiweiß in Form von Reserveeiweiß (*Berg* und andere) und nicht zumindest die Versuchsergebnisse von *Doyen* und *Nolf* (Abnahme des Fibrinogengehaltes nach Leberexstirpation u. a. m.), ebenso wie die jedem Kliniker bekannte

---

[1]) *Morawitz, P.*: Die Chemie der Blutgerinnung. Erg. der Physiol., 1. u. 2. Abt., S. 400. 1904, und *Derselbe:* Die Gerinnung des Blutes. Handb. der Biochemie des Menschen und der Tiere. Herausgegeb. v. *C. Oppenheimer*. II, 1, S. 40. 1909.

[2]) Diesbez. Literatur siehe b. *Kanders, F:* Ein Beitrag zur Kenntnis der Beziehungen zwischen Leber und Blutgerinnung. Wien. med. Wochenschr. **57**, 314 u. 373. 1907.

[3]) Vergleiche die diesbezüglichen Ausführungen in unserer Mitteilung II der Beiträge zur Physiologie der Leber, l. c.



hämorrhagische Diathese bei Phosphorvergiftung und bei akuter gelber Leberatrophie dafür sprechen, *daß die Leber als Eiweißreservoir das fibrinogensecernierende Organ* ist, dem im normalen physiologischen Geschehen die Aufgabe zukommt, aus dem zur Verfügung stehenden Zelleinschlußeiweiß, Reserveeiweiß, den Gehalt des Blutes an Plasmaeiweiß zu regulieren.

Wenn nun die Leber in Wirklichkeit bei der Bildung des Fibrinogens eine Rolle spielt, so liegt es fernerhin nahe, anzunehmen, daß zwischen dieser Leberfunktion und der Blutgerinnung eine Korrelation besteht, daß weitergefaßt „die intakte Funktion der Leber bei Lebergesundheit sich nebst vielen bekannten Wirkungen auch in einer die Blutgerinnung beeinflussenden, vielleicht sogar fördernden Weise äußert“[1]). Schwere Funktionsstörungen der Leber werden mithin von tiefgehenden Folgeerscheinungen bezüglich der Koagulabitätsfähigkeit des Blutes begleitet sein. Da wir nun im Pepton einen Stoff kennen gelernt haben, der spezifisch auf die Leberzellen, ihre Struktur und ihren Chemismus einwirkt, so fände dadurch sowohl die gerinnungshemmende als auch die gerinnungsfördernde Wirkung des Peptons eine gewisse Erklärung.

Wird Pepton in *geringer* Menge isoliert injiziert, wie dies von *Widal*, *Abrami* und *Jancovesco*[2]) in ihren Voruntersuchungen geschehen oder als unphysiologisches Verdauungsprodukt der Leber nach voraufgegangener Karenz zugeführt, so übt es, wie *Pletnew*[3]) ans seinen Versuchen schließt, eine *Reizwirkung* aus, es wird eine günstige Vorbedingung für die Fibrinogenbildung geschaffen, Fibrinogen vielleicht in größerer Menge aus dem Reserveeiweißbestand ans Plasma abgegeben als der Norm entspricht, was eine erhöhte, gesteigerte Gerinnbarkeit des Blutes vielleicht schon aus physikalisch-chemischen Gründen zur Folge haben könnte[4]).

Gelangt dagegen Pepton in *größerer* Menge in die Leber durch intravenöse Injektion höherer Dosen, oder trifft es bei unvollkommenem Eiweißabbau im Darm auf *funktionsuntüchtige*, mit Reservestoffen beladene Zellen, wie in unseren Versuchen mit Glykogenmast und darauffolgender Eiweißzufuhr, so übt es eine *Giftwirkung* aus, die Leberzellen werden tiefgehend geschädigt, *die Fibrinogenbildung leidet*, das Plasma verarmt je nach dem Vorrat an Reserve-

[1]) *Kanders, F.*, l. c.

[2]) *Widal, Abrami* und *Jancovesco:* Possibilité de pourvoquer la crise haemoclasique usw., l. c.

[3]) *Pletnew:* siehe unsere Mitteilung II, l. c.

[4]) *Wallich, V.*, *Abrami, P.* und *Levy-Solal, E.* gelang es neuerdings, Uterusblutungen bei Schwangeren, die durch verminderte Gerinnbarkeit bedingt waren, durch subcutane Peptoninjektionen zu beheben und weitere Blutungen zu verhindern Zitiert nach Ber. d. ges. Physiol. u. Pharmakol. 5, 504.



eiweiß in der Leber mehr oder weniger schnell an Fibrinogen, und es wird infolgedessen, da das Substrat der Gerinnung mehr oder weniger fehlt, eine verzögerte oder gar ein Ausbleiben der Gerinnung sich bemerkbar machen müssen. — Die bei der Anstellung der *Widal*probe oft beobachtete Abnahme des Serumindexes ließe sich auf dieselbe Weise erklären, hierbei ist allerdings zu bemerken, daß ein Beweis für die Bildung der Serumeiweißstoffe in der Leber bisher noch nicht erbracht ist.

Damit ist nun selbstverständlich keineswegs das Wesen der Peptonwirkung in bezug auf die Blutgerinnung resp. des Wirkungsmechanismus des Peptons erschöpfend geklärt; es ist vielmehr nur die Entstehung, oder noch richtiger gesagt, die Möglichkeit der Entstehung des für die Blutgerinnung notwendigen Substrates, des Fibrinogens, erläutert worden; nur *ein* Faktor, der bei der Blutgerinnung, mithin auch bei der Blutgerinnungshemmung im Spiele ist, herangezogen worden. Da nun aber unter ganz bestimmten experimentellen Bedingungen, wie z. B. bei der Phosphorvergiftung, mit der Zunahme der Intoxikation das Fibrinogen immer mehr schwindet[1]) und es sich in diesem Falle wahrscheinlich auch um eine primäre Schädigung der Leberzellen handelt, könnte auch bei der Peptonwirkung unter bestimmten Bedingungen wenigstens *ein Grund* für die veränderte Gerinnbarkeit *in einem durch Leberzellschädigung bedingten anormalen Gehalt des Plasmas an Fibrinogen gelegen sein.*

Die klinische Beobachtung, daß im Verlauf schwerer und langdauernder Infektionskrankheiten das Blut schwer gerinnbar wird und die in solchen Fällen öfter festgestellte „Hypinose", d. h. ein geringerer Gehalt des Blutes an Fibrinogen, spricht ebenfalls für unsere Anschauung: Bei Pneumonie und schwerer Tuberkulose hat man häufig einen positiven Ausfall der hämoklastischen Krise beobachtet.

Es gibt auch Fälle von Hämophilie, bei denen man die mangelnde Gerinnbarkeit nicht wie gewöhnlich durch einen Fermentdefekt (Defizit an Thrombokinase) erklären kann, die auch auf diese Weise gedeutet werden könnten[2]).

---

[1]) Literatur siehe bei *Morawitz:* Ergebn. d. Physiol., l. c.

[2]) *Anmerkung:* Ganz kürzlich veröffentlichten *Opitz* und *Frei* einen derartigen Fall. Sie stellten bei einem $8^1/_2$ Monate alten Mädchen mit der *Wohlgemuth*schen Methode der Fibrinogen- und Fibrinferment-Bestimmungsmethode fest, daß dem Blute das Fibrinogen fehlte, was durch Koagulationsversuche bestätigt werden konnte. Es waren keine gerinnungshemmenden Faktoren in abnormer Menge vorhanden, es bestand fernerhin kein Mangel an Fibrinferment und auch die Vorstufen des Thrombins, ebensowenig wie ein Defizit an Kalksalzen konnte als Ursache für die Ungerinnbarkeit des Blutes verantwortlich



Nimmt man nun eine Leberzellschädigung durch Pepton an, und dazu glauben wir nach unseren bisherigen Darlegungen wohl berechtigt zu sein, so könnte außer der mangelnden Fibrinogenbildung, oder auch ohne daß diese benachteiligt ist, der Chemismus der Zellen auch in der Weise gestört sein, *daß andere Stoffe, die bei der Blutgerinnung in Frage kommen oder dieselbe zu hemmen imstande sind, infolge der Zellschädigung durch Pepton entweder gar nicht oder in erhöhtem Maße auftreten oder überhaupt Stoffe unbekannter Natur, die den Vorgang der Gerinnung zu beeinflussen vermögen, sich im pathologischen Stoffwechsel der Leberzellen bilden.*

Vor kurzem wurden von *Gratia*[1]) Versuche veröffentlicht, die in diesem Sinne sprechen. Wird einem Hunde rasch Pepton injiziert, so reagiert die Leber darauf mit einer abnormen Absonderung von *Antithrombin.* Das Blut wird ungerinnbar und man erhält ein gerinnungshemmendes Peptonplasma. Nach Ansicht des Autors soll der Vorgang in einer *Lähmung der Thrombinproduktion* zustande kommen.

Auch nach *Doyen*[2]) läßt sich beim Hund nach intravenöser Peptoninjektion aus dem abzentrifugierten Plasma eine gerinnungshemmende Substanz isolieren — „Antithrombine" —. Nach Atropin, Hyoscyamin und Morphin tritt dieser antikoagulierende Stoff ebenfalls im Blute auf. Auf Grund von mikroskopischen Untersuchungen der gefrorenen Lebern kommt dieser Verfasser zu dem Schluß, *daß das Antithrombin aus den Leberzellkernen stammt.* Die Gerinnungshemmung soll nach seinen Untersuchungen eine Eigenschaft sämtlicher Nucleinsäuren sein. Diese sollen wie Pepton und andere Stoffe das Auftreten eines Nucleoproteids im Blut hervorrufen und gelegentlich auch Blutdrucksenkung. Auch aus diesen Befunden *Doyens* geht also hervor, daß der Sitz der Störung, die von Pepton und ähnlich wirkenden Stoffen hervorgerufen wird, die Leberzellen sind, wie dies aus den histologischen Veränderungen geschlossen werden muß.

gemacht werden. Dies alles würde in unserem Sinne dafür sprechen, daß bei dem Kinde durch eine Peptonschädigung, also letzten Endes durch einen persistierenden unphysiologischen Eiweißabbau die Leberzellen in ihrer fibrinogenbildenden Funktion dauernd gestört und infolge der Insuffizienz vielleicht unumgesetztes Pepton durchließen. — *Opitz, H. u. Frei, M.:* Über eine neue Form der Pseudohämophilie. Jahrb. f. Kinderheilk. 95. 3. Folge. **44**, 374. 1921.

[1]) *Gratia, André:* Recherches sur le mécanisme des actions anticoagulantes. Ann. de l'inst. Pasteur **35**, 513. 1921. Ref. Ber. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol. **10**, 75. 1021.

[2]) *Doyen, M.:* Une sécrétion d'orgine nucléäre: L'antithrombine. Propriétés anticoagulantes des acides nucléiques. Arch. internat. de physiol. **16**, 343. 1921. Ref. Ber. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol. **8**, 286. 1921.



Man wird gegen unsere Anschauung über die Wirkungsweise des Peptons bezüglich der Fibrinogenbildung in den Leberzellen und die eventuell durch eine mangelnde Umbildung desselben bedingte verlangsamte Gerinnungsfähigkeit des Blutes einwenden, daß sich in dem durch Pepton ungerinnbar gemachten Blut oft noch normale Mengen von Fibrinogen nachweisen lassen. Dem wäre entgegenzuhalten, daß auch hier wieder der Funktionszustand der Leberzellen gegebenenfalls ausschlaggebend sein könnte, ob es unter der Einwirkung des Peptons zu einer Störung der fibrinogenbildenden Funktion kommt oder nicht. Wir nehmen diesen Fall auch nur bei sehr schwerer Schädigung in Analogie zu der Phosphorvergiftung an und würden für die anderen Fälle einen anderen bei der Gerinnung in Frage kommenden Faktor in Anrechnung setzen, aber auch hierbei eine Leberschädigung unter der Peptonwirkung als das Wesentlichste bezeichnen. Zudem könnten unter diesen Umständen ja auch andere Körperzellen, etwa die Leukocyten, die sich nach der Peptonzufuhr in den Abdominalorganen ansammeln, vikariierend für die Fibrinogenbildung einspringen.

Auch auf einen anderen Punkt möchten wir noch aufmerksam machen, der u. E. zur Klärung der ganzen Frage mit beitragen kann. Wir sahen, daß durch eine auf eine Glykogenmast folgende Eiweißfütterung das in der Leber angehäufte Glykogen schwindet und führten dies auf Peptonwirkung zurück in Analogie zu der Wirkung des in den Versuchen von *Pletnew, Tschannen* u. a. isoliert zugeführten Peptons. Die letztgenannten Autoren beobachteten sämtlich unter der Wirkung des Peptons eine *Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Kohlenhydrate* und eine *verminderte Bildung von Glykogen* resp. in Übereinstimmung mit unserem Resultat nach isolierter Eiweißzufuhr *eine verminderte Fähigkeit, Glykogen zu speichern oder gespeichertes Glykogen zurückzubehalten.* Wir konnten zeigen, daß das Glykogen wenigstens zum Teil unter diesen Umständen in der Leber in Fett übergeht[1]). Aber, wie dem auch sei, wenn unter der Wirkung des Peptons eine mangelhafte Glykogenbildung oder eine Umformung vorhandenen Glykogens stattfindet, muß doch wohl, wenn auch nur vorübergehend eine *Hyperglykämie* eintreten. Sollte nun der erhöhte Zuckergehalt des Blutes unter diesen Umständen, vielleicht aus rein physikalisch-chemischen Gründen, nicht auch mit im Spiele sein bei der Gerinnungshemmung, da wir ja doch experimentell durch Zucker die Gerinnung des Blutes verzögern können und beim Diabetes eine verminderte Blutgerinnungsfähigkeit bestätigt finden?

Wir wollen uns, ehe dieses Problem nicht sicher durch diesbezügliche Untersuchungen (Blutzuckerbestimmung nach Pepton-

[1]) Mitteilung II der Beiträge zur Physiol. der Leber, l. c.

zufuhr u. a.) experimentell fundiert ist, vor der Hand nicht auf weitere Fragestellungen einlassen. Es eröffnen sich aber u. E. in dieser Beziehung auch für die Diabetesfrage gewisse Ausblicke.

VII.

Berücksichtigt man alle Faktoren, von denen der Ausfall der hämoklastischen Krise sowohl beim Erwachsenen, wie auch beim Säugling abhängig sein kann, so ist es nicht weiter auffällig, daß die Resultate, die bisher klinisch damit gezeitigt wurden, sehr weit auseinandergehen. Auf jeden Fall ist es u. E. zu weitgehend, aus dem positiven Ausfall der *Widal*probe *schwerwiegende Schlüsse für eine bestehende Leberinsuffizienz zu ziehen, wenn nicht andere Zeichen in demselben Sinne sprechen.* Vor allen Dingen scheint es uns nicht angängig, nur das *eine* der drei Hauptsymptome, die Leukopenie, als *genügend* für den positiven Ausfall der Probe anzusehen, wie dies von *Widal* für diagnostische Zwecke als hinreichend angegeben und von mancher Seite auch praktisch durchgeführt worden ist. Dies gilt insbesondere, wie schon gesagt, für den Säugling, wo ja nach den Untersuchungen von *Schiff* und *Stransky* die Leukopenie das „*physiologische*" ist. Aber auch beim gesunden Erwachsenen wird man sicher zuweilen *Schwankungen in der Leukocytenzahl* feststellen, und andererseits bei leberkranken Individuen wohl nur selten alle drei Hauptsymptome nebeneinander nachweisen können, da ja die Bedingungen für deren Zustandekommen von ganz verschiedenen Faktoren abhängig sind.

Jedenfalls — das soll nochmals hervorgehoben werden — ist die Feststellung der Leukopenie *allein* keinesfalls ausschlaggebend für das Bestehen einer Leber*insuffizienz,* da ja sowohl beim Säugling wie auch beim Erwachsenen die Entscheidung für das Zustandekommen der Leukocytenreaktion letzten Endes im *Darm* getroffen wird. Dies gilt auch, wie wir gezeigt haben, für die Fälle, wo die Probe mit eiweiß*freiem* Material angestellt wird: Da der Übergang unphysiologischer Verdauungsprodukte ins Pfortaderblut, der die Leukocytenansammlung als Abwehrreaktion auslöst, eintreten kann, ohne daß die Leber irgendwie geschädigt ist, könnte mithin die alleinige Feststellung der peripheren Leukopenie eine Leberinsuffizienz vortäuschen (latenter Hepatismus!).

Soll die Methode wirklich beweisend für eine bestehende Leberinsuffizienz sein, so wird man außer der Leukopenie auch den Nachweis der Blutdrucksenkung und einer veränderten Gerinnungsfähigkeit fordern müssen. Aber selbst wenn diese Symptome der Lenkopenie parallel gehen, liegt noch die Möglichkeit einer Täuschung vor, da ja, wie wir gesehen haben, schon so geringe Mengen von



unphysiologischen Abbauprodukten, wie sie beim Abbau der zur Anstellung der Probe benutzten Nährstoffe entstehen können, eventuell genügen, um eine Leberschädigung erst hervorzurufen, insbesondere, wenn sie auf weniger funktionstüchtige mit Reservestoffen beladene Leberzellen treffen.

Andererseits ist auch bei fehlender Leukopenie eine Leberinsuffizienz nicht ohne weiteres *auszuschließen;* dies trifft sicher beim Säugling zu, wo nach den Untersuchungen *Adelsbergers* die Leukopenie unter Umständen sehr schnell in eine Leukocytose umschlagen kann.

Was die Blutdrucksenkung und die veränderte Gerinnung beim Säugling bei Anstellung der Hämoklasieprobe angeht, so liegen darüber, soweit wir orientiert sind, noch keine näheren Untersuchungen vor. Sie dürften aber, wie schon gesagt, zur Aufklärung der Verdauungshämoklasie wesentlich beitragen. Darauf hinzielende Versuche werden gerade beim Säugling in den verschiedensten Lebensaltern sicher stark divergierende Resultate liefern, und, was die Blutdrucksenkung betrifft, nicht einfach zu deuten sein, da zu viele andere Faktoren hierbei noch in Frage kommen können. Schon die Verschiedenheit des Eiweißabbaues beim Säugling und beim Erwachsenen deutet darauf hin, daß der Säuglingsleber unter normalphysiologischen Bedingungen noch wesentlich andere Aufgaben zufallen, so daß auch dadurch die Verhältnisse noch unklarer sich gestalten.

Beim Erwachsenen spielt natürlich neben der Magendarmfunktion die Leber beim Zustandekommen der Hämoklasie die Hauptrolle, und gerade darin kommt ihr maßgebender Anteil am Gesamtstoffwechselgeschehen unter normalphysiologischen und pathologischen Bedingungen mit deutlich zum Ausdruck.

Nun können in beiden Lebensaltern — was zum Schluß nur andeutungsweise hervorgehoben werden soll — die Verhältnisse in bezug auf die Verdauungshämoklasie noch dadurch kompliziert sein, daß auch vom *endogenen Eiweißzerfall* herrührende Abbauprodukte mit im Spiele sein können. Es ist nicht ausgeschlossen, daß diese, ebenso wie die beim peroralen Abbau entstandenen entweder direkt zur Auslösung eines oder mehrerer Teilsymptome der hämoklastischen Krise Veranlassung geben können, oder aber, was näher liegt, in der Leber als ihrem Entgiftungsorgan Schädigungen und damit einhergehende sekundäre Folgeerscheinungen verursachen. Diese Möglichkeit ist deshalb in Frage zu ziehen, weil andere Erfahrungen bei Anwendung von körpereigenen Organextrakten lehren, daß schon körpereigene, jedoch blutfremde Eiweißstoffe Symptome bedingen, die dem anaphylaktischen Chok und damit der hämoklastischen Krise ähnlich sind.



Vielleicht haben wir es bei der Pneumonie und der Tuberkulose und bei anderen längerdauernden Infektionskrankheiten, die ja auch in den Bereich der Untersuchung mit der Hämoklasieprobe *Widals* gezogen wurden, hiermit zu tun. Auch das vielfach im späteren Verlauf der Schwangerschaft beobachtete Auftreten der Krise würde auf diese Weise durch den Übergang von blutfremdem Placentareiweiß oder dessen Abbaustufen ins Blut eine gegebene Erklärung finden.

Die Bedeutung der *unphysiologischen Abbauprodukte der Eiweißkörper* für das Zustandekommen der hämoklastischen Krise, sei es nun, daß sie durch unphysiologischen Abbau im Verdauungstraktus entstanden sind, oder vom intermediären Eiweißzerfall herrühren, legt es nahe, dieser wichtigen Körperklasse resp. ihrer vielseitigen Wirkung fürderhin mehr Beachtung zu schenken als dies bisher geschehen ist. Eine ganze Reihe von pathologischen Zuständen und Vorgängen, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, sind sicher damit in Zusammenhang zu bringen.

Kurze Zusammenfassung.

I. Einleitend wird eine kurze Übersicht über die Untersuchungen *Widals* und seiner Mitarbeiter und die wichtigsten Arbeiten der Autoren gegeben, die sich mit der *Widal*schen Leberfunktionsprüfung praktisch beschäftigt haben.

II. Auf Grund der klinisch hierbei gezeitigten Resultate und eigener Erfahrungen über die Wirkung „unphysiologischer“ Abbauprodukte der Eiweißkörper wird die *Widal*sche „Verdauungshämoklasie“ einer kritischen Besprechung vom physiologischen Standpunkte aus unterzogen.

Zunächst wird der heutige Stand unserer Kenntnisse über die Art des Eiweißabbaues und der Resorption der Verdauungsprodukte beim Erwachsenen und beim Säugling unter verschiedenen Bedingungen erörtert und insbesondere die schädigende Wirkung eventuell zur Resorption gekommener Peptone auf die Leberzellen und die Rolle der Leber in bezug auf die Verarbeitung der Resorptionsprodukte besprochen.

Das *Ausbleiben* der hämoklastischen Krise beim *gesunden* Individuum darf nicht mit *Widal* durch Retention der die Auslösung der Krise bedingenden höhermolekularen Eiweißabbaustufen erklärt werden. Andererseits ist für ihr *Zustandekommen* nicht unbedingt eine bestehende Leberinsuffizienz verantwortlich zu machen, da die Krise in Abhängigkeit vom jeweiligen physiologischen Funktionszustande der Leber unter bestimmten Bedingungen auch bei *lebergesunden* Individuen auftreten kann.





III. Der Vergleich der Peptonschädigung der Leber mit der leberzellschädigenden Wirkung bestimmter Medikamente und die Abhängigkeit dieser Wirkung von der den Funktionszustand der Leber mitbedingenden Nahrung, ebenso wie der unvollkommene Abbau der Nährstoffe bei Sekretionsstörungen der Verdauungsdrüsen sprechen dafür, daß eventuell durch die bei der Anstellung der Probe selbst sich abspielenden, individuell verschiedenen Vorgänge eine Leberinsuffizienz sich in schwererer Form als wirklich vorliegend äußern und unter Umständen sogar vorgetäuscht werden kann. — Erklärungsmöglichkeit für Fälle von „latentem Hepatismus". —

IV. Der positive Ausfall der Hämoklasieprobe bzw. eines ihrer Teilsymptome bei Anstellung derselben mit *eiweißfreien* Stoffen wird durch Anschwemmung des in den Leberzellen aufgespeicherten Eiweißstoffe oder abgebauten Leberzellenprotoplasmas zu erklären versucht und gezeigt, daß das eine Symptom, die Leukopenie, auftreten kann, ohne von einer Blutdrucksenkung und veränderten Gerinnbarkeit des Blutes begleitet zu sein. — Erklärung für die sog. „dissoziierten Krisen." —

V. Auf Grund der beim Säugling mit der *Widal*-Methode erhobenen Befunde ergibt sich beim Vergleich mit den am Erwachsenen gewonnenen Erfahrungen, daß in Abhängigkeit vom fermentativen Abbau der Nährstoffe im Verdauungstraktus beim *Säugling* die Leukopenie *physiologisch* bedingt ist (*Schiff* und *Stransky*) und höchstwahrscheinlich durch eine mangelnde bzw. noch in Entwicklung begriffene Ausbildung der Funktion des Magendarmkanals im Abbau der Nährstoffe zu erklären ist, im Sinne von *Salges* „werdender Funktion", daß sie dagegen beim *Erwachsenen* nur unter *unphysiologischen* bzw. *pathologischen* Bedingungen auftritt infolge der Resorption unphysiologischer Abbauprodukte der Nährstoffe.

VI. Die Bedingungen für das Zustandekommen der drei Hauptsymptome der hämoklastischen Krise werden im einzelnen besprochen:

1. Die physiologischen Erfahrungen und die klinischen Beobachtungen legen es nahe, die *Leukopenie* — beim Säugling sowohl wie beim Erwachsenen — als *Verteilungsleukopenie* (*Schilling*, *Schiff* und *Stransky*) anzusprechen und als Abwehrreaktion im Sinne *Abderhaldens* zu betrachten. Ausschlaggebend für ihr Auftreten ist bei beiden die Art des Eiweißabbaues. Beim Säugling besteht bei Verabfolgung von *artfremder* Nahrung kein prinzipieller, sondern höchstens ein gradueller Unterschied bezüglich der Leukocytenreaktion.

2. Die *Blutdrucksenkung* hat eine Insuffizienz der Leber zur Voraussetzung, auch in den Fällen, wo die Probe mit eiweiß*freiem* Material angestellt wird. Sie ist letzten Endes bedingt durch eine Lähmung der Endigungen der vasomotorischen Nerven der glatten Muskulatur

(*Thompson*, *Popielski*) durch in den Kreislauf infolge der Leberinsuffizienz übergegangene unphysiologische Eiweißabbauprodukte.

3. Der Sitz der Störung, die für die *Veränderung der Gerinnbarkeit des Blutes* verantwortlich zu machen ist, ist in die *Leber* zu verlegen. Eine Erklärung hierfür wird darin gesehen, daß eventuell zur Resorption gekommene höhermolekulare Eiweißabbauprodukte die Leberzellen in ihrer fibrinogenbildenden Funktion beeinträchtigen, oder daß infolge einer Peptonschädigung andere Faktoren, die den Vorgang der Blutgerinnung beeinflussen, hierbei beteiligt sind (Lähmung der Thrombinproduktion bzw. abnorme Antithrombinbildung oder Auslösung einer Hyperglykämie).

VII. Unter Berücksichtigung aller Faktoren, die für das Zustandekommen der Verdauungshämoklasie *Widals* in Frage kommen, führt die kritische Bewertung auf Grund physiologischer Überlegungen und der praktisch gewonnenen sehr weit auseinandergehenden Erfahrungen dazu, der *Widal*schen Methode der Leberfunktionsprüfung nur für den Fall Bedeutung beizulegen, daß alle drei Hauptsymptome nebeneinander nachweisbar sind und gleichzeitig auch andere Zeichen für eine bestehende Leberinsuffizienz sprechen.

(Aus der Medizinischen Klinik Marburg a. d. L. [Direktor: Prof. *Schwenkenbecher*].)

Über die Variation der relativen Erythrocytenmenge und ihre Abhängigkeit von wechselnder Verteilung der Erythrocyten innerhalb der Blutbahn.

Von

Dr. R. **Hopmann** und Dr. R. **Schüler**.

Assistenten der Klinik.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. Juli 1922.)

In den letzten Jahren wandte sich das erhöhte Interesse vieler Forscher den Austauschvorgängen zwischen Blut und Gewebe zu. Besonders die Beurteilung der Nierenfunktion, der extrarenalen Ödemgenese, der Wirkungsweise der Diuretica erforderte einen tieferen Einblick in den Wasserwechsel zwischen Blut und Gewebe.

Für die Erkennung eines hydrämischen oder anhydrämischen Zustandes des Blutes ergibt sich jedoch eine große Schwierigkeit dadurch, daß man zwar die relativen Konzentrationen der einzelnen Blutbestandteile gut bestimmen kann, diese aber keinen Rückschluß auf den absoluten Verdünnungsgrad des Plasmas zulassen, es sei denn, man wählt als Grundlage der Berechnung einen solchen Bestandteil des Blutes, dessen Gesamtmenge während des Ablaufes der beobachteten Vorgänge unverändert bleibt.

Einige Autoren, *O. Heß*[1]), *Nonnenbruch*[2]), *Daniel* und *Högler*[3]), nehmen an, daß wir in den im Blute zirkulierenden Formelementen einen solchen unveränderlichen Standardmaßstab besitzen, an welchem die absolute Zu- oder Abnahme der übrigen Bestandteile gemessen werden kann.

Man geht hierbei von der Vorstellung aus, daß die roten Blutkörperchen, gleichsam gefangen in der Blutbahn, in ihrem Mengenverhältnis zum Plasma nur durch absolute Vermehrung oder Verminderung des Gesamtplasmavolumens infolge Flüssigkeitseinstrom oder -abstrom verändert werden. *Nonnenbruch*[2]) wies bereits darauf hin, daß die Richtigkeit dieser Vorstellung zur Voraussetzung hat, daß erstens die Gesamtzahl aller in dem Zirkulationssystem suspendierten Erythrocyten konstant erhalten bleibt — eine etwa hier störend

eingreifende übermäßige Regeneration oder Zerstörung von roten Blutkörperchen kommt bei den zur Diskussion stehenden Vorgängen zumeist allerdings nicht in Betracht —, zweitens, das die Verteilung der corpuskulären Elemente in dem gesamten Gefäßnetz eine gleichmäßige, nicht durch Verschiebung beeinflußbare ist. *Nonnenbruch* hält letztere Möglichkeit für unbedeutend. *Bauer* und *Aschner*[4]) weisen jedoch in Anlehnung an die Untersuchungen von *Cohnstein* und *Zuntz*[5]) erneut darauf hin, daß die Verteilung der Erythrocyten in den verschiedenen Gefäßabschnitten wechselnd ist und von der Weite der Capillaren abhängt.

Cohnstein und *Zuntz*[5]) fanden nämlich bei Kaninchen nach Durchschneidung des Rückenmarkes oberhalb des Ursprunges der Nn. splanchnici eine starke Verminderung der Erythrocyten im peripheren Venenblut infolge der eingetretenen Dilatation der Splanchnicusgefäße und der dadurch erfolgten relativen Anhäufung der roten Blutkörperchen in den dilatatierten Gefäßen. Bei elektrischer Reizung der Vasokonstriktoren vom Rückenmark aus konnten sie dagegen eine erhebliche Vermehrung der Erythrocyten in der Peripherie feststellen. Unter dem Mikroskop beobachteten sie, daß die Kontraktion der Capillaren schließlich so weit ging, daß gar keine roten Blutzellen mehr durchtraten und lediglich Vasa serosa übrigblieben. Sie haben durch ihre Versuche nachgewiesen, daß die Verteilung der Erythrocyten in den verschiedenen Gefäßgebieten wechseln kann und abhängig ist von der Weite der Capillaren. Aus dem verengten Strom gebiet werden die Formelemente in das weitere hinübergedrängt; dieses führt relativ mehr Blutzellen, jenes mehr Plasma.

Es liegt ferner eine Reihe älterer Untersuchungen vor, welche zumeist zur Erforschung der hydrotherapeutischen Beeinflussung des Fiebers unternommen wurden, die fast übereinstimmend nach Kältereiz auf die äußere Körperbedeckung (kalte Bäder oder Duschen) eine beträchtliche Vermehrung der roten Blutkörperchen im Hautblut ergaben [*Becker*[6]), *Breitenstein*[7]), *Knöpfelmacher*[8]), *Winternitz*[9])].

Winternitz nimmt an, daß durch Veränderung der Zirkulation, der Herzaktion, des Tonus der Gefäße und der Gewebe in den inneren Organen stagnierende Mengen von Blutkörperchen dem allgemeinen Kreislauf zugeführt werden. Ähnlich spricht sich *Breitenstein* aus. *Friedländer*[10]) sieht in dem Blutdruck und der Strömungsgeschwindigkeit wesentliche Momente, welche die Zahl der in einem bestimmten Gefäßgebiet suspendierten Blutzellen beeinflussen.

Es ist ein großes Verdienst von *Fr. O. Heß*[11]), mit Hilfe der *Hürter*schen Arterienpunktion auch das arterielle Stromgebiet einer direkten Untersuchung unterzogen und damit die gesetzmäßige unterschiedliche Verteilung der roten Blutkörperchen in der Arterie, den kleinen Hautgefäßen und der Vene gezeigt zu haben. Er fand in der Art. rad. 4,75, in den kleinen Gefäßen 4,32 und in der Vena med. 4,33 Mill. Erythrocyten im Durchschnitt. Also dort, wo ein höherer Druck und eine größere Strömungsgeschwindigkeit herrscht, sind die roten Blutkörperchen in einer reichlicheren Anzahl vertreten als dort, wo der Druck und die Strömungsgeschwindigkeit geringer sind.

Die Unterschiede in den Venen und den kleinen Hautgefäßen sind nicht konstant, was erklärlich ist, da ja bald der Druck in diesem, bald die Strömungsgeschwindigkeit in jenem Gebiet die Zahl beeinflussend überwiegen mag. Das Wesentliche ist der Unterschied zwischen Arterienblut einerseits, Capillar- und Venenblut andererseits.

Deswegen sind auch die Einwände gegenstandslos, welche früher *Bürker*[12]), *Bogendörfer* und *Nonnenbruch*[13]) gegen die Annahme einer verschiedenen Verteilung der Blutzellen erhoben, indem sie gestützt auf Untersuchungen im Blute der Vene und der kleinen Hautgefäße zeigten, daß in diesen Gebieten keine nennenswerten Unterschiede der Erythrocytenzahlen vorhanden, bzw. durch ein warmes Handbad leicht ausgleichbar seien. Das trifft wohl zu. Von Bedeutung ist aber die Differenz gegenüber dem arteriellen Gebiet, und dieses wurde nicht in den Bereich der Untersuchungen jener Autoren gezogen. Wie wir uns in einigen orientierenden Feststellungen überzeugten, läßt sich dieser Unterschied auch nicht allgemein durch ein warmes Handbad ausgleichen.

Wenn *Becher*[14]) am getöteten Tier keine Differenzen der Erythrocytenzahlen in verschiedenen Gefäßgebieten fand, so ist demgegenüber einzuwenden, daß nach dem Tode des Tieres wesentliche Momente wie Druck-, Spannungs-, Strömungsverhältnisse, welche die verschiedene Verteilung bedingen, in Wegfall kommen. Die nach dem Tode erhobenen Befunde sind also in keiner Weise mit den Verhältnissen am Lebenden zu vergleichen.

Die unterschiedliche Verteilung der roten Blutkörperchen wurde von *Fr. O. Heß* zwar nur in der Peripherie nachgewiesen; es ist jedoch anzunehmen, daß ähnliche Verhältnisse auch in den inneren Organen bestehen.

Die von *Fr. O. Heß* gefundene Tatsache der unterschiedlichen Anhäufung der roten Blutzellen in Arterie, Capillare, Vene ist nun prinzipiell verschieden von der Verteilungsdifferenz zwischen zwei Körperregionen, welche *Cohnstein* und *Zuntz* sahen. Letztgenannte Autoren nehmen auf Grund ihrer obenerwähnten Experimente an, daß infolge der Vasokonstriktion die roten Blutkörperchen aus dem verengten Stromgebiet der Splanchnicusgefäße, also einer bestimmten Körperregion, verdrängt werden in die großen Gefäße; man fand ihre Anreicherung in der Peripherie (Leistenvene, Muskelvene, Ohrvene). Bei den Befunden von *Heß* liegen die Dinge anders; hier handelt es sich um Verteilungsunterschiede innerhalb der Blutbahn einer kleinen Körperregion, nämlich des Armes; ferner um einen dauernden Zustand unter physiologischen Bedingungen. Allein durch die Weite der Gefäße, wie *Cohnstein* und *Zuntz* annehmen, dürfte diese Tatsache nicht zu erklären sein. Es erscheint schwer begreiflich, wollte man annehmen, die Erythrocyten würden deswegen in der Arterie angereichert, weil sie infolge der Enge der kleinen Gefäße keinen Zutritt zu denselben haben, gleichsam vor der Tür stehen blieben, welche nur eine beschränkte Anzahl durchläßt. Es kann sich nicht um eine Stauung der roten Blutzellen im Arterienrohr handeln. Hier müssen die besonderen Bedingungen des Druckes und der Strömungsgeschwindigkeit im Spiele sein.

Schwankungen der Erythrocytenzahl haben also verschiedene Möglichkeiten:

1. Das Plasmavolumen kann verändert, etwa größer werden bei unveränderter Verteilung und Suspension der Formelemente. Dann wird die Zahl der roten Blutkörperchen in der Volumeinheit des

Plasmas vermindert. Es ist hierbei gleichügltig, ob es sich um eine Vermehrung des Plasmavolumens allein durch Verwässerung handelt, wobei also der Eiweißgehalt des Plasmas auch abnimmt, ein Zustand, den *Daniel* und *Högler*[3]) nach dem Vorbilde von *Falta* als „Hydroplasmie" bezeichnen, oder um eine Plasmavermehrung durch Zustrom eiweißreicher Flüssigkeit, „Hyperplasmie", mit mehr oder weniger gleichbleibenden prozentualen Eiweißwerten. Was für die Verminderung der Blutkörperchen gilt, gilt auch umgekehrt für ihre Vermehrung bei Plasmaverlust.

Die Erythrocyten stehen also im reziproken Verhältnis zum Plasmavolumen:

$$1)\ \text{Erythrocyten} = k\,\frac{1}{\text{Plasma Vol.}}.$$

(Diese Gleichung soll selbstverständlich nur annähernd die Verhältnisse rechnerisch veranschaulichen, keine absolute Gleichsetzung ausdrücken.)

2. Die Relation Erythrocyten: Plasma kann ferner zugunsten oder ungunsten der Erythrocyten durch gewisse Strömungsbedingungen verschoben werden, unabhängig von einer Vermehrung oder Verminderung des Plasmavolumens. Ja, es ist unter bestimmten Bedingungen möglich, daß trotz einer Hydro- oder Hyperplasmie, welche an und für sich die Formelemente relativ vermindern würde, durch gewisse Strömungsbedingungen dieselben in einem bestimmten Gefäßabschnitt relativ angereichert werden.

Die Erythrocyten stehen also nicht allein im reziproken Verhältnis zum Plasmavolumen; in Gleichung 1) ist vielmehr noch ein besonderer Faktor einzusetzen:

$$2)\ \text{Erythrocyten} = k\,\frac{F}{\text{Plasma Vol.}}.$$

Es wird also die Erythrocytenzahl in einem bestimmten Gefäßabschnitt einerseits durch das Plasmavolumen, anderseits durch die Strömungsbedingungen beeinflußt.

Die im folgenden niedergelegten, insbesonders an Arteriosklerotikern gewonnenen Beobachtungen erscheinen geeignet, zu dieser Frage der Variation der Erythrocytenzahl unter dem oben skizzierten, nicht ganz neuen, aber bisher wenig beachteten Gesichtspunkt Stellung zu nehmen.

Da diese Beobachtungen nach Darreichung größerer Flüssigkeitsmengen gemacht wurden, sei zunächst auf die Verhältnisse kurz eingegangen, die sich unter normalen Bedingungen innerhalb der Blutbahn zwischen der Aufnahme des Wassers aus dem Magen-Darmkanal in das Blut und der renalen und extrarenalen Abgabe



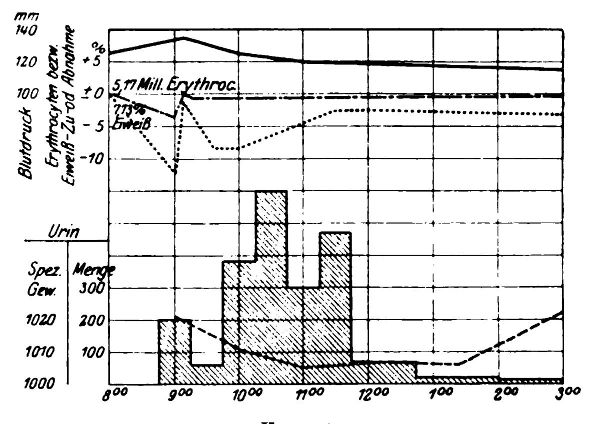
desselben abspielen. Diese sind bereits von mehreren Forschern zum Gegenstand ihrer Untersuchungen gemacht worden. Insbesondere hat man die vorliegende Frage an dem Abfall der Erythrocyten- und der Serumeiweißwerte studiert. Es zeigt sich beim Vergleich der gefundenen Resultate der bemerkenswerte Unterschied, daß die Verminderung der Serumeiweißwerte nicht so eindeutig und graduell geringer ist, als man es bei den nach Wassergenuß deutlich abfallenden Erythrocytenwerten erwarten sollte. Während *Reiß*[15]) keine wesentliche Konzentrationsveränderung, *Strauß* (zit. nach *Reiß*) ein Absinken des Eiweißgehaltes nur um 0,2—0,6%, *Engel* und *Scharl* (zit. nach *Reiß*) hierbei bald Verdünnung, bald Eindickung, *Veil*[16]) nur in der Hälfte der Fälle eine geringe Verdünnung mit Hilfe der Refraktometrie feststellten, konnten *Nonnenbruch*[17]) und *Siebeck*[18]) einen deutlichen Abfall der Erythrocytenzahl nach Wassergabe bei Gesunden erkennen. Aus eigener Erfahrung können wir Letzteres bestätigen. So betrug bei einer vollständig gesunden Versuchsperson die Zahl der Erythrocyten vor dem Trinken 4,98 Mill., 2 Minuten nach Beendigung des Trinkens von 1000 ccm Tee stieg die Zahl vorübergehend auf 5,05 an, fiel dann progredient ab, erreichte nach 35 Minuten den niedrigsten Wert mit 4,47, stieg dann allmählich in 31 Minuten auf 4,63 Mill. In einem anderen Falle betrugen die entsprechenden Werte 5,81 Mill., 3 Minuten nach dem Trinken 5,90, nach 35 Minuten 4,32, nach weiteren 32 Minuten 5,42 Millionen. 15—20 Minuten nach Beginn des Trinkens tritt eine deutliche Verminderung der Erythrocyten ein, welche nach 30 bis 40 Minuten mit 6—25% des Ausgangswertes ihr Maximum erreicht.

Die Unstimmigkeiten zwischen Erythrocytenzahl und Eiweißgehalt sind nicht verwunderlich. Es besteht durchaus die Möglichkeit der Eiweißpassage. Vergleichende Erythrocyten- und Eiweißbestimmungen mit gleichzeitiger Aufstellung einer Wasserbilanz, wie dies jüngst *Daniel* und *Högler*[3]) durchgeführt haben, dürften jedoch genügend Klarheit in den Ablauf der Wasserdurchwanderung erbringen. *Daniel* und *Högler* stellten 15 Minuten nach Beendigung bzw. 45 Minuten nach Beginn des Trinkens eine Abnahme der Erythrocyten um durchschnittlich 11% fest; die Viscosimeterwerte des Gesamtblutes, welche ja hauptsächlich durch die Formelemente bestimmt werden (*Nägeli*), zeigten gleiches Verhalten. Dagegen blieben die Viscosimeterwerte des Serums ebenso wie die Refraktometerwerte desselben prozentual hinter der Verminderung der roten Blutkörperchen und der Viscosität des Gesamtblutes zurück.

Ähnliches zeigte sich auch in unseren eigenen Untersuchungen, von denen eine in Kurve 1 wiedergegeben ist.



Zur Erläuterung der Kurven und Tabellen diene folgendes: Der Blutdruck wurde mittels des Sphygmomanometers nach Riva-Rocci gemessen. In den Kurven sind nur die Maximalwerte verzeichnet. Die roten Blutkörperchen zählten wir in der Bürkerschen Kammer in Doppelbestimmungen aus. Es wurde auf sorgfältige Blutentnahme, gut hervorquellenden Blutstropfen und genügende Mischung in der Mischpipette geachtet. Wir legten Wert darauf, daß die Hände vor der Blutentnahme gut durchwärmt und durchblutet waren, besonders in der kälteren Jahreszeit. Ein warmes Handbad, wie es vielfach empfohlen wird, wandten wir jedoch nicht an, weil wir jede Störung in den Austauschvorgängen zwischen Blut und Gewebe, sowie in der Verteilung der Formelemente fernhalten wollten; nach *Bauer* und *Aschner*[4]) erscheint es durchaus möglich, daß ein heißes Handbad allein bereits Austauschvorgänge zwischen Blut und Gewebe anregt. Unsere Doppelbestimmungen — in den Kurven und Tabellen sind nur die Mittelwerte angeführt — zeigen eine durchschnittliche Differenz von 0,13 Mill., d. h. 2,8 % Fehlerbreite.



Kurve 1.
Körpergewicht, morgens nüchtern: 3. V. 22 (Vers.-Tg.) 50,0 kg
4. V. 22 49,0 kg
Fall Nr. 20. H. B. Diagnose: Spätrachitis.
——— Blutdruck, ········ Erythrocyten,
—·—·—· Serumeiweiß, – – – – spez. Gewicht.

Es ist hier noch eine Vorfrage zu erledigen: Welcher Gefäßabschnitt wird durch den Einschnitt in der Fingerbeere mittels der Franckeschen Nadel eröffnet? Man sagt gewöhnlich: das Capillargebiet. Dies dürfte jedoch nicht ganz zutreffen. Der nach einem ausgiebigen Schnitt schnell hervorquellende Blutstropfen dürfte nämlich nur zum geringsten Teil aus den nur unter geringem Druck stehenden Capillaren stammen, sondern vielmehr aus den kleinsten Arterien und Präcapillaren, aus welchen das Blut infolge des höheren Druckes schneller und nachhaltiger hervorquillt.

Die für die später zu erörternden Untersuchungen am arteriellen Blute notwendige Arterienpunktion wurde nach der von *Hürter*[19]) angegebenen Methode ausgeführt. Es sind dabei nie Komplikationen eingetreten oder Schädigungen zurückgeblieben. Der Blutverlust betrug nie mehr als ca. 10 ccm. Wir achteten besonders darauf, daß das Auffangen bzw. Aufsaugen aus dem in pulsierendem Strahl sich entleerenden Blute erfolgte.

Die Entnahme aus der Vene geschah gleichfalls durch Punktion und zwar ohne jede Stauung.

Ferner bestimmten wir in unseren Untersuchungen die Trockensubstanz des Serums — in einer Ausnahme auch des Gesamtblutes —, später refraktometrisch den Eiweißgehalt des Serums. In unserer Ausführung sprechen wir nur allgemein von Eiweißgehalt des Serums, da ja sowohl das Gewicht der Trockensubstanz als auch die Brechungskraft des Serums hauptsächlich vom Serumeiweiß bestimmt werden, und die anderen etwa in Frage kommenden Substanzen vernachlässigt werden können. Auf den Kurven und in den Tabellen ist im einzelnen vermerkt, um welche Art von Bestimmung es sich



jeweils handelt. Die Trockensubstanz wurde nach dem Bangschen Verfahren ausgewogen, in den Doppelbestimmungen mit einer Fehlerbreite von durchschnittlich 3,5—4,0 %. Die Brechungskraft wurde mittels des Pulfrischen Refraktometers gemessen, der entsprechende Eiweißwert der Reißschen Tabelle entnommen. Es ergab sich hierbei eine Fehlerbreite von 4,0 %.

In den Kurven ist die Zu- oder Abnahme der Erythrocyten- bezw. Eiweißwerte in Prozenten des Ausgangswertes angegeben, so daß die Zu- oder Abnahme im gleichen Maßstab erfolgt. Die Ausgangswerte sind gleich 0 gesetzt.

Die Urinmengen wurden in halbstündigen Portionen gemessen, bzw. auf halbstündige Mengen umgerechnet.

Den Wasserversuch nahmen wir nach einer Vorperiode vor, in der die Versuchspersonen in Wassergleichgewicht gesetzt wurden, welches mit Hilfe täglicher Körpergewichtswägungen und Registrierung der Wasseraufnahme durch die Nahrung und Abgabe durch den Urin kontrolliert wurde.

Am Versuchstage gaben wir morgens nüchtern $1^1/_2$ l dünnen Tees.

Wir hatten gesehen, daß die Befunde von *Daniel* und *Högler*[3]) über den Ablauf der Konzentrationsverhältnisse des Blutes am Gesunden sich mit jenen der vorher genannten Autoren und den eigenen decken. *Daniel* und *Högler* erklären das unterschiedliche Verhalten der Serumeiweißwerte und der Erythrocyten dadurch, daß die vom Darm aus resorbierte, dem Blutplasma sich beimengende Flüssigkeit bereits mit Eiweiß und Salzen angereichert, also plasmaähnlich ist, daß die Vermehrung des Plasmavolumens daher weniger durch eine Hydroplasmie als vielmehr durch eine Hyperplasmie bedingt sei.

Wie aber auch die Beschaffenheit des Plasmas sein mag, zweifelsohne wird nach dem Trinken unter physiologischen Verhältnissen die relative Erythrocytenmenge in der Volumeinheit vermindert, weil unter dem Wassereinstrom das Gesamtvolumen des Plasmas vermehrt wird.

$\text{Erythrocyten} = k \frac{1}{\text{Plasma Vol.}}$. Wie verhält es sich aber mit dem

Faktor *F*, den wir oben in Gleichung 2) einsetzen mußten, welcher dann variiert wird und sich geltend macht, wenn irgendein Einfluß in der Zirkulation die in der Blutbahn suspendierten Formelemente anders verteilt als es der Norm entspricht.

Ein derartiger Einfluß ist aus unseren Normalkurven nicht zu erkennen. Auch die von *Daniel* und *Högler*[3]) aufgestellten Wasserbilanzen des Blutes, der Gewebe und des Gesamtkörpers, welche diese Autoren auf Grund der im Fingerbeerenblut gefundenen Erythrocytenmengen errechneten, also von der Annahme ausgehend, daß die Verminderung der roten Blutkörperchen eine umgekehrt proportionale Vermehrung des Plasmavolumens bedeutet, sind ohne inneren Widerspruch und Lücke.



Da wir aus den Untersuchungen von *Fr. O. Heß*[11]) wissen, daß die Erythrocyten in dem Blute der Arterie in höherer Konzentration enthalten sind als in dem Blute der Fingerbeere und der Vene, ein Verhalten, welches, wie wir oben darlegten, offenbar von der Weite der Gefäße oder der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes abhängt, so war es von Interesse, durch vergleichende Zählung der roten Blutkörperchen in diesen verschiedenen Gefäßprovinzen zu erfahren, ob durch den Flüssigkeitseinstrom in die Gefäßbahn an diesem Verteilungsmodus etwas geändert würde.

Wie aus Tabelle I zu ersehen ist, nahm die Zahl der Erythrocyten in den drei Gefäßgebieten fast gleichmäßig um 6—9% ihres Ausgangswertes ab; dies geht besonders aus den Durchschnittszahlen mehrerer Untersuchungen hervor. In der Arterie waren auch nach dem Trinken relativ mehr Erythrocyten enthalten als in den beiden anderen Gefäßabschnitten.

Zusammenfassend kann man also sagen: *Der Flüssigkeitszustrom in die Gefäßbahn vermindert bei normalen Verhältnissen die Zahl der Formelemente in dem arteriellen, capillaren und venösen Teil des Gefäßrohres in prozentual gleichmäßiger Weise. An der gesetzmäßigen verschiedenen Verteilung der roten Blutkörperchen in den drei Gefäßabschnitten wird durch den Flüssigkeitszustrom nichts geändert, da offenbar die Zirkulationsbedingungen, die diesen stationären Zustand hervorrufen, sich nicht ändern.* Der Faktor F der Gleichung 2) bleibt konstant und kann unter physiologischen Bedingungen vernachlässigt werden.

Ein *ganz anderes Bild der Erythrocytenkurve* fanden wir bei *Arteriosklerotikern.* Es handelt sich um Kranke, welche teilweise die Klinik wegen anderer Störungen, Asthma bronchiale, Pneumokoniose, Tabes dors., Bechterewsche Krankheit, Ischias usw. aufsuchten — in diesen Fällen ergaben sich gewisse arteriosklerotische Erscheinungen als Nebenbefund —, teilweise durch die Beschwerden der Arteriosklerose selbst uns zugeführt wurden. Alle diese Kranken zeigten mit einer Ausnahme eine mehr oder weniger ausgesprochene Sklerose und Schlängelung der Extremitätenarterien; vielfach konnte röntgenologisch auch eine Aortensklerose nachgewiesen werden. Die Herzleistung war suffizient, es bestanden keine Stauungen, keine Ödeme. Ebensowenig konnten wesentliche Nierenschädigungen nachgewiesen werden. Die Kranken befanden sich am Versuchstage im Wassergleichgewicht. Der Wasserversuch wurde in allen Fällen gut erledigt.

Uns interessiert hier vor allem der *Gefäßtonus* dieser Kranken. In der Ruhe hielt sich der Blutdruck meistens an der oberen Grenze

Tabelle I.

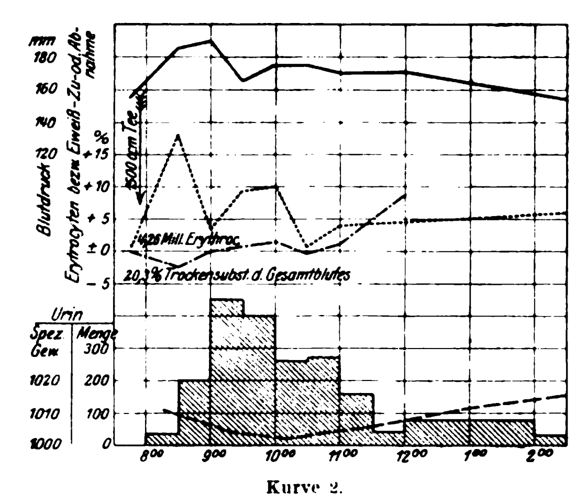
Normalfälle (Erythrocyten vor und nach dem Trinken in Arterie, Fingerbeere und Vene).

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Fall		Erythrocyten			Serum-Eiweiß refraktometrisch bestimmt			Blutdruck mm Hg (R–R*)
		Art. rad.	Fingerbeere	Vena med.	Art. rad. %	Fingerbeere %	Vena med. %	
12. D. Diag. Pharyngitis	morgens nüchtern 30′—52′ nach Trinken	5,550 5,260 −5,23%	5,520 5,050 −7,6%	5,370 5,240 −2,37%	8,31 7,98 −3,97	8,61 8,32 −3,37	8,44 8,64? +2,37	
13. W. Kr. 20. XII. 21. Diag. Ischias	morgens nüchtern 30′—43′ nach Trinken	4,660 4,490 −3,65%	4,470 4,185 −6,38%	4,520 4,060 −10,38%	8,08 8,41 +4,09	8,401 8,13 −3,22	8,240 8,19 −0,6	123/70 117/70
14 P. N. 29. XII. 21. Diag. Zellgewebsentzündung	morgens nüchtern 26′—40′ nach Trinken	 5,060	4,465 4,345 −2,69%	4,165 4,070 −2,28%	 8,332	8,273 8,28 +0,08	8,233 8,294 +0,74	120/60 120/60
15. J. Z. 16. I. 22. Diag. Bronchitis	morgens nüchtern 43′—58′ nach Trinken	5,330 4,605 −13,6%	5,210 4,395 −15,64%	4,855 4,455 −8,24%	7,34 7,08 −3,54	7,56 6,90 −8,73	7,25 7,24 −0,14	130/80 118/?
Durchschnitt	morgens nüchtern 30′—50′ nach Trinken	5,180 4,853 −6,3%	4,916 4,493 −8,6%	4,730 4,456 −5,8%	7,91 7,95 +0,5	8,21 7,90 −3,8	7,99 8,09 +1,3	

der Norm oder war ein wenig erhöht, durchschnittlich $^{138}/_{78}$ mm Hg (R — R) = 108 mm Hg Mitteldruck.

Die Sklerose betraf in unseren Fällen vornehmlich die Extremitätengefäße, teilweise auch die Aorta, und verursachte gemäß ihres anatomischen Charakters keine wesentliche Blutdruckerhöhung, ein Typus, welchen *Sawada*[20]) in einer unter *Rombergs* Leitung angefertigten Arbeit als an der Marburger Poliklinik am häufigsten beobachteten schildert. Jedoch sahen wir bei unseren Kranken eine ausgesprochene Vasolabilität: kleinere Anstrengungen, nervöse Erregungen steigerten den Druck bis zu mehreren Zentimetern der Quecksilbersäule. Nach einem kalten Teilbad stieg der Druck in einem Fall von $^{130}/_{65}$ auf $^{170}/_{85}$ mm Hg, in einem anderen von $^{155}/_{80}$ auf $^{170}/_{90}$ mm Hg, und fiel nach Beendigung des Bades innerhalb weniger Minuten zur alten Höhe zurück.

Wir müssen also funktionelle Zustände, Kontraktionen der kleinen Gefäße oder Präcapillaren annehmen, welche diese Blutdrucksteigerung hervorrufen.



Kurve 2.
Versuchstag: 14. IX. 21.
Fall Nr. 3. W. D. Diagnose: Tabes dors., Arteriosklerose.
——— Blutdruck. ············ Erythrocyten.
—·—·—·· Trockensubstanz. — — — — — — spez. Gewicht.

Derartige Drucksteigerungen erfolgten auch nach dem Trinken eines größeren Flüssigkeitsquantums, etwa $1^1/_2$ l eines dünnen Tees, welcher zum Wasserversuch verabfolgt wurde. Diese Hypertonien erreichten in durchschnittlich 45—70 Minuten nach Beginn des Trinkens bzw. 30—60 Minuten nach Beendigung desselben ihren Höhepunkt, fielen dann langsam in durchschnittlich 3—4 Stunden wieder ab. Zumeist stieg der systolische Druck um 30 mm in weniger ausgesprochenen Fällen um 7—10 mm, in stärkeren um 40—50 mm Hg (s. Tabelle II und Kurven 2, 3, 4).

In einem Fall (Nr. 1 und 10 der Tabelle II) konnten wir die Kontraktion der kleinen Gefäße des Nagelfalzes nach dem Trinken direkt unter dem Capillarmikroskop beobachten.

An zwei Vortagen zum Versuchstage wurden die Capillaren ohne Flüssigkeitstrinken beobachtet. Die Capillaren zeigten wechselnde, manchmal langsame, manchmal schnellere Strömung. Dieselbe war meistens kontinuierlich, hin und wieder körnig. Die Schlingen zeigten gute Füllung.

Tabelle II. Arteriosklerotiker (Erythrocyten vor und nach dem Trinken).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fall		Erythrocyten in Millionen			Trockensubst. bzw. Serum-Eiweiß refraktometrisch bestimmt			Blutdruck	
		Art. rad.	Fingerbeere	Vena med.	Art. rad. %	Fingerbeere %	Vena med. %	am Versuchstag	in der Ruhe der Vortage
1. H. K. 6. VIII. 21. Diag. Arteriosklerose	morgens nüchtern 30′ nach Trinken		4,15 4,35 +4,6%					155/90 200/100	145/90
2. Th. Schl. 20. VIII. 21. Diag. Ischias, Arteriosklerose	morgens nüchtern 70′ nach Trinken		3,88 4,10 +5,4%					150/85 160/70	150/95
3. W. D. 14. IX. 21. Diag. Tabes dors. Arteriosklerose	morgens nüchtern 30′ nach Trinken		4,26 5,04 +15,5%			20,3 19,74		155/100 185/110	140/95
5. B. V. 7. X. 21. Diag. Lungencarcinom Arteriosklerose	morgens nüchtern 30′ nach Trinken		3,735 2,955 −20,9%			9,14 9,22		130/70 125/70	
6. Chr. M. 24. X. 21. Diag. Pneumokoniose Arteriosklerose	morgens nüchtesn 35′—60′ nach Trinken		4,69 5,04 +7,0%			8,96 8,1		170/110 180/110	160/95
7. W. G. 27. X. 21. Diag. Arteriosklerose	einige Tage vorher 30′ nach Trinken	4,745 4,450 −6,2%	4,315 4,605 +1,5%	4,665 4,350 −6,8%	7,75		8,47	130/70 140/80	130/70

9. R. W. 18. XI. 21. Diag. Asthma bronchiale, Arteriosklerose	morgens nüchtern 50′—75′ nach Trinken	5,475	4,885 4,955 +1,4%	4,995 5,055 −1,2%	8,08	8,24 8,03	7,89 8,35	$^{145}/_{90}$ $^{164}/_{100}$	$^{135}/_{95}$
10. H. K. 2. XII 21. Diag. Arteriosklerose	morgens nüchtern 30′—60′ nach Trinken	5,105	4,780	4,07	8,58 8,74	8,64 9,54	8,95 8,63	$^{147}/_{90}$ $^{175}/_{90}$	$^{140}/_{90}$
11. J. F. 10. XII. 21. Diag. Bechterewsche Krankheit, Arteriosklerose	morgens nüchtern 30′—50′ nach Trinken	4,345 4,855 +10,5%	4,355 4,215 −3,27%	4,355 4,375 +0,5%	9,112 8,83	9,39 9,38	9,3 9,047	$^{158}/_{100}$ $^{180}/_{95}$	$^{155}/_{75}$
16. P. St. 25. I. 22. Diag. Arteriosklerose	morgens nüchtern 55′—65′ nach Trinken	4,425 3,900 −11,9%	4,400 4,345 −1,3%	4,560 4,220 −7,5%	6,21 6,18	6,51 6,35	6,28 6,35	$^{150}/_{85}$ $^{135}/_{85}$	$^{125}/_{80}$
17. J. B. 7. III. 22. Diag. Lungenemphysem Arteriosklerose	morgens nüchtern 60′—67′ nach Trinken	4,510 4,505 −0,1%	4,410 3,950 −10,4%		6,8 7,19	7,125 7,24		$^{145}/_{80}$ $^{150}/_{90}$	$^{125}/_{60}$
18. J M. 10. III. 22. Diag. Tabes dorsalis Arteriosklerose	morgens nüchtern 40′—47′ nach Trinken	4,685 4,340 −7,4%	4,820 4,655 −3,4%		6,51 6,54	6,745 6,60		$^{145}/_{70}$ $^{155}/_{80}$	$^{125}/_{75}$
19. L. V. 11. III. 22. Diag. Arteriosklerose	morgens nüchtern 30′—37′ nach Trinken	 5,01	4,615 4,985 +7,3%		 8,083	7,835 8,045		$^{150}/_{80}$ $^{165}/_{75}$	$^{140}/_{70}$

Fall 5, 6, 7, 9, 10 11: Trockensubstanz des Serums. — Fall 3: Trockensubstanz des Gesamtblutes.
Fall 16, 17, 18, 19: Serumeiweiß.

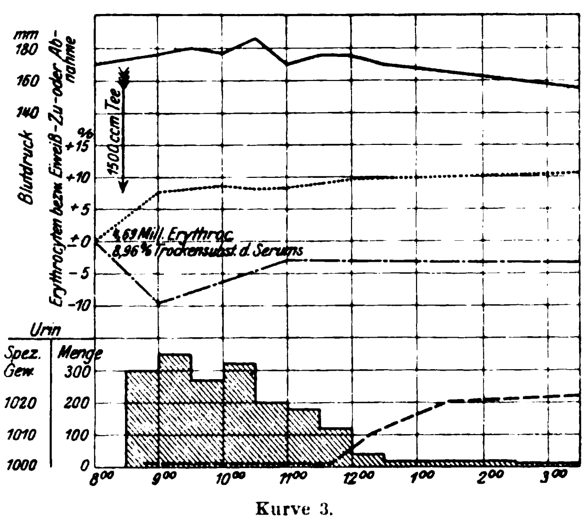
Am Versuchstage besteht Blutdruck 150/95 mm Hg. Die meisten Capillaren zeigen kontinuierliche, rasche Strömung; in einigen langsamere, zeitweise körnige Strömung; wenig Wechsel.

Es werden 1500 ccm Tee gegeben.

15 Minuten später Blutdruck 160/105 mm. In einer Capillare auffallender Wechsel zwischen rascher und langsamer Strömung. Nach weiteren 10 Minuten Blutdruck 210/110 mm. In fast allen Capillaren wechselt gleichzeitig langsame, körnige Strömung, die bis zum Leerlaufen und zur Stase führt, mit rascher, voller, kontinuierlicher Strömung.

75 Minuten nach dem Trinken ist der Blutdruck wieder abgefallen. In den Capillaren schnelle, wenig wechselnde, gute Strömung.

Unter 12 untersuchten Sklerotikern macht eine Ausnahme von dieser Drucksteigerung nach dem Trinken Fall 5 (Tabelle II). Hier blieb der Blutdruck gleich niedrig. Wir werden auf diesen Fall noch zurückkommen. Ebenso nehmen Fall 16, 17, 18 der Tabelle II eine gewisse Ausnahmestellung ein insofern, als der Blutdruck bereits vor dem Trinken wesentlich höher war als vorher in der Periode der Bettruhe (vgl. Stab 10 der Tabelle II mit Stab 9). Offenbar hing dies mit den psychischen Einflüssen der Versuchsanordnung zusammen.



Kurve 3.

Körpergewicht, morgens nüchtern: 24. X. 21 (Vers.-Tg.) 64,4 kg
19. X. 21 63,3 kg

Fall Nr. 6. Diagnose: Pneumokoniose, Arteriosklerose.

Wir machten bei diesen Personen Blutentnahmen aus der Arterie, der Haut und teilweise der Vene. Die mit den Vorbereitungen hierzu verbundenen Umstände — die Kranken wurden in einen besonderen Raum verbracht —, der Eindruck, daß etwas Besonderes geschah, wirkte offenbar erregend auf die Vasomotoren, so daß der Blutdruck bereits vor den ersten Punktionen höher war als in der Ruhe der Vortage.

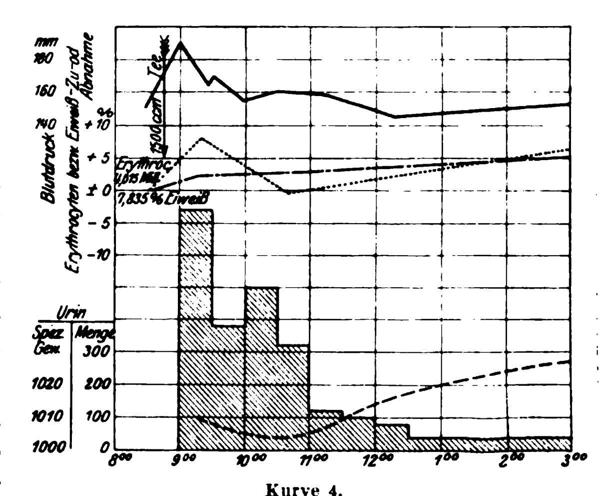
Als wesentliches Moment bei den dergestalt durch das Wassertrinken hervorgerufenen Zuständen ergibt sich für uns die Möglichkeit, zugleich die Wirkung der flüchtigen Blutdrucksteigerung und die Wirkung des Flüssigkeitseinstroms in die Blutbahn auf die Blutkonzentrationen verfolgen zu können.



Das Nähere ergibt sich aus dem Vergleich der unter normalen Verhältnissen festgelegten Kurve der Erythrocyten-, Serumeiweiß- und Blutdruckwerte mit den bei den Arteriosklerotikern erhaltenen (Kurve 2, 3, 4).

Aus Gründen der Raumersparnis bringen wir nur drei Kurven; in fünf anderen uns vorliegenden Kurven zeigen sich ähnliche Verhältnisse wie in den dargestellten.

Während wir unter normalen Bedingungen nach dem Trinken ein wenn auch nicht gleichmäßiges, so doch gleichsinniges Absinken der Erythrocytenzahlen und des Eiweißgehaltes beobachteten, sehen wir hier 30—60 Minuten nach dem Trinken, also an einem Zeitpunkt, an welchem dort der Flüssigkeitseinstrom in die Blutbahn die größte Konzentrationsveränderung verursacht, ein Auseinanderweichen der Erythrocyten- und Eiweißkurven. Die Erythrocytenzahlen steigen im Fingerbeerenblut um durchschnittlich 7—8% an, während die Serumeiweißwerte in gleicher Weise wie beim Normalen absinken.



Kurve 4.
Körpergew., morgens nüchtern: 14. III. 22 (Vers.-Tg.) 58,06 kg
15. III. 22 56,01 kg
Fall Nr. 19. L. V. Diagnose: Arteriosklerose.

Dieses Verhalten sehen wir überall dort, wo nach dem Trinken der Blutdruck ansteigt, also neben den dargestellten Kurve bei den Fällen 1, 2, 3, 6, 7, 9, 19 der Tabelle II. Fall 11 macht eine Ausnahme; trotz der Drucksteigerung sind die Erythrocyten ein wenig vermindert. In den Fällen 16, 17, 18 war, wie oben bemerkt, der Druck bereits bei den ersten Blutentnahmen gesteigert; der Unterschied in den Erythrocytenzahlen blieb hier auch aus. Bei dem schon erwähnten Fall 5 (Tabelle II) blieb der Blutdruck auch nach dem Wassertrinken niedrig. Es handelt sich um einen Kranken in ziemlich desolatem Zustand bei Lungencarcinom. Infolgedessen bestand wahrscheinlich ein gewisser Hypertonus. Hier zeigte sich zur Evidenz, wie trotz der vorliegenden peripheren Arteriosklerose die Erythrocytensteigerung ausblieb, weil die Blutdrucksteigerung nicht eintrat.

Diese Dissoziation der Erythrocyten- und Serumeiweißkurven kann nicht durch irgendwelche Eigentümlichkeit des Wasserwechsels bei

Arteriosklerose erklärt werden; fanden wir doch in betreff desselben keine anderen Verhältnisse als bei den Normalen. Nach dem reichlichen Trinken setzte bald eine gute Diurese ein, die halbstündlichen Urinmengen nahmen zu, das spezifische Gewicht fiel ab wie unter normalen Bedingungen. Innerhalb 4 Stunden wurde eine dem aufgenommenen Flüssigkeitsquantum entsprechende Urinmenge wieder ausgeschieden. In den nachfolgenden Stunden wurden noch weitere Flüssigkeitsmengen dem Körper entzogen, so daß die Wasserbilanz der 24 Stunden negativ wurde, das Körpergewicht abgesunken war. Eine Wasserretention im Gewebe fand also nicht statt. Im Gegenteil, wir müssen annehmen, daß mit der Passage der eingeführten Flüssigkeit auch noch Gewebswasser in die Blutbahn hineingezogen wurde. Auch das vorübergehende Absinken des Serumeiweißwertes ist wohl nicht anders zu erklären als durch eine Hydroplasmie, wie sie unter den gleichen Umständen beim Normalen eintritt.

Von Interesse ist der *auffallende Parallelismus zwischen Erythrocytenzahl und Blutdruck*. Ältere Autoren, *Becker*[6]), *Grawitz*[21]), *O. Heß*[1]), welche ähnliche Beziehungen zwischen Blutdrucksteigerung und Erythrocytenmenge bereits sahen, haben diese Schwankungen in der Zahl der roten Blutzellen als einen Ausdruck für den Wechsel der Konzentration des Gesamtblutes angesehen, in der Annahme, daß bei Vasokonstriktion und Blutdrucksteigerung eine Transsudation von Flüssigkeit aus dem Blut ins Gewebe stattfindet. Neuerdings schließt sich auch *Full*[22]), welcher bei höherem Blutdruck ebenfalls höhere Erythrocytenwerte fand als bei herabgesetztem, dieser *Ludwig*schen Filtrationstheorie an. Von anderer Seite, *Asher*[23]), *Böhm*[24]), sind jedoch gegen diese Theorie schwerwiegende prinzipielle Bedenken geltend gemacht worden. Man kann also in solchen Fällen die der Blutdrucksteigerung folgende Vermehrung der roten Blutkörperchen im Fingerbeeren- oder Venenblut nicht als Zeichen einer echten Bluteindickung durch Plasmaverlust auffassen.

Vollends unsere eigenen Untersuchungen lassen wenigstens für diese eine solche Erklärung nicht zu; denn in der Tat lag ja bei denselben im Moment des Ansteigens der Erythrocytenzahlen keine Bluteindickung, sondern gerade das Gegenteil, eine Hydroplasmie, vor.

Da also in unseren Fällen die Gesamtmenge der in dem Blute zirkulierenden roten Blutkörperchen weder absolut noch relativ vermehrt waren, bleibt nur eine Erklärungsmöglichkeit übrig, daß nämlich eine andersartige Verteilung für die Anreicherung der Erythrocyten im Fingerbeerenblut verantwortlich zu machen ist. Wir kommen damit auf die bereits oben erwähnte Anschauung älterer Autoren [*Breitenstein*[7]), *Friedländer*[10]), *Knöpfelmacher*[8]), *Winternitz*[9])] zurück, welche die nach Kältereiz beobachtete Vermehrung der roten Blut-



körperchen in der Haut — auch hier handelt es sich ja um Kontraktionen der Hautgefäße — durch Verteilungsänderung erklären.

Für eine solche andersartige Verteilung unter bestimmten Bedingungen liegen zwei Möglichkeiten vor:

1. Es können die Verhältnisse so gestaltet sein wie beim *Cohnstein-Zuntz*schen Versuch. Die Blutdrucksteigerung würde dann der Ausdruck eines vasokonstriktorischen Zustandes im Splanchnicusgebiet sein ohne kompensatorische Dilatation der peripheren Gefäße. Die relative Erythrocytenmenge würde dann im Splanchnicusgebiet vermindert in der Peripherie vermehrt sein. In unseren Fällen haben wir es jedoch tatsächlich nicht oder nicht allein mit Kontraktion der Splanchnicusgefäße zu tun, sondern auch der Peripherie, wie wir oben auf Grund der klinischen und capillarmikroskopischen Beobachtung darlegten. Es handelt sich also wahrscheinlich nicht um eine Verschiebung der roten Blutkörperchen aus den inneren Organen in die Peripherie.

2. Als zweite Möglichkeit käme in Betracht, daß innerhalb einer jeglichen Strombahn Arterie, Capillare, Vene das von *Fr. O. Heß* gezeigte normale Verteilungsverhältnis abgeändert würde zugunsten der kleinen Gefäße, etwa infolge höheren Druckes, größerer Stromgeschwindigkeit in denselben oder durch Anstauung infolge Passagebehinderung in den Capillaren.

Um letztere Möglichkeiten nachzuprüfen, untersuchten wir bei einigen unserer Arteriosklerotikern das Verteilungsverhältnis der Erythrocyten in der Art. rad., in den Hautgefäßen der Fingerbeere und der Vena med., wie dies auch bei den Normalfällen vor und nach dem Trinken geschehen war (s. Tabelle II).

Bei niedrigem Blutdruck wurden auch bei den Arteriosklerotikern dieselben Verhältnisse wie bei den Normalen gefunden: Nr. 7, 9, 10.

Es ließ sich manchmal nicht vermeiden, daß allein durch den Eingriff der Blutentnahme (Arterienpunktion) bzw. durch die notwendigen Vorbereitungen hierzu eine momentane Blutdrucksteigerung auch ohne Trinken hervorgerufen wurde; es konnten hierdurch leider keine reinen Versuchsbedingungen eingehalten werden. Aber aus den Zahlen der Fälle Nr. 16, 17, 18 ist ersichtlich, daß bei gesteigertem Blutdruck die Erythrocytenwerte die gewohnte Differenz gegenüber den im Arterienblut gefundenen Werten vermissen lassen, daß jene diesen angeglichen sind. Es ist hierfür gleichgültig, ob die Blutdrucksteigerung bereits vor dem Trinken aus irgendwelchen anderen Gründen erfolgte oder nach dem Trinken und durch dasselbe wie in den Fällen Nr. 7, 19, wo wir ebenfalls die Angleichung der Erythrocytenzahlen im Fingerbeerenblut an diejenigen des Arterienblutes finden.



Man könnte diese Anreicherung der roten Blutkörperchen durch einfache Stauung erklären, indem die Sperre der kontrahierten Capillaren und Präcapillaren zwar das Plasma passieren läßt, die Formelemente dagegen nur unvollkommen. Zeigt ja auch die Mikrocapillarbeobachtung einen auffallenden Wechsel zwischen ungehemmter kontinuierlicher und körniger, seröser Strömung. Diese Erklärung dürfte jedoch nicht befriedigen. Wir zeigten bereits oben, daß man die unter physiologischen Verhältnissen auftretenden höheren Erythrocytenwerte in der Arterie schwerlich als Stauungserscheinung auffassen kann. Ebensowenig dürfte dies für die obengenannte Angleichung der relativen Erythrocytenmenge der kleinen Gefäße an die der Arterie gelten. Wir müßten sonst auf eine einheitliche Erklärung für die verschiedenartigen Verteilungszustände unter normalen und abnormen Bedingungen verzichten.

Hier kommen offenbar andere Momente in Betracht.

Seit langem ist durch direkte mikroskopische Besichtigung kleiner Gefäße bekannt, daß die Formelemente in dem dahinströmenden Blut den Querschnitt des Gefäßrohres nicht gleichmäßig erfüllen, und daß insbesondere die roten Blutzellen in der Mitte, im Axialstrom, fortbewegt werden, an der Peripherie einen freien Plasmaraum, den Poiseuilleschen Raum, freilassend [*Landois-Rosemann*[25])]. *Schklarewski*[26]), einem Schüler von *Helmholtz*, verdanken wir interessante Beobachtungen über das Strömen von Suspensionen in capillaren Röhren. Er untersuchte das Verhalten der Blutkörperchen und anderer in strömenden Flüssigkeiten suspendierter Elemente mit Hilfe des Mikroskops. Er konnte feststellen, daß es immer die schneller fallenden, d. h. schwereren Körperchen, beim Blute also die Erythrocyten sind, die den Axialstrom erfüllen, und daß mit Zunahme der Geschwindigkeit des Stromes im ganzen die Geschwindigkeit der mittleren Schichten in stärkerer Progression zunimmt als die der äußeren. Bei gleichbleibender Strömungsgeschwindigkeit zeigt der Axialstrom immer denselben peripheren Abstand von den Wandungen und in jedem Querschnitt annähernd dieselbe Zahl an Blutkörperchen. Aus genauer Beobachtung der Strömungslinien bei verschiedener Geschwindigkeit ergab sich, daß die Blutkörperchen am Rande eine Ablenkung von der parallelen Richtung, bei kleineren Geschwindigkeiten zur Achse, bei größeren dagegen zur Wand hin erleiden. Es besteht damit die Möglichkeit, daß je nach der Breite des Axialstromes das Verhältnis zwischen Erythrocyten und Plasma verschoben wird, und daß bei breiter werdendem Achsenstrom die roten Blutkörperchen nicht nur einen größeren Raum einnehmen, sondern auch relativ zum Plasma vermehrt auftreten.

Noch wichtiger ist aber vielleicht die Beobachtung, daß mit zunehmender Geschwindigkeit des Gesamtstromes die Geschwindigkeit der mittleren Schichten in stärkerer Progression zunimmt als die der äußeren. Ein rascher Blutstrom befördert demnach nicht nur eine größere Gesamtblutmenge in der Zeiteinheit durch einen Gefäßquerschnitt als ein langsamerer, sondern auch eine zur Plasamenge relativ vermehrte Blutkörperchenmenge, da der von diesen gebildete Axialstrom eine stärkere Beschleunigung erfährt als der hauptsächlich vom Plasma gebildete Randstrom.

Wir glauben besonders im Hinblick auf diese Untersuchungen von *Schklarewski* mit folgender Annahme nicht fehl zu gehen: *Die roten Blutzellen werden bei den bei Arteriosklerotikern beobachteten momentanen Blutdrucksteigerungen deswegen in den kleinen Gefäßen der Haut angereichert und in ihrer Zahl derjenigen im Arterienblut angenähert, weil die Strömungsbedingungen in denselben, d. h. der Druck und die Stromgeschwindigkeit*, von letzterer können wir es allerdings nicht objektiv feststellen, *sich den Verhältnissen im Arterienrohr angenähert haben.*

Die von uns geschilderten Beobachtungen an Arteriosklerotikern dürften deswegen von Interesse sein, weil sie eindeutig die Möglichkeit zeigen, wie trotz einer relativen Hydrämie eine Steigerung der Erythrocytenzahl im Fingerbeerenblut zustande kommen kann. Daß diese Erscheinungen bei Arteriosklerose gefunden wurden, hat nur die Bedeutung eines Paradigmas, an welchem in glücklicher Koinzidenz gleichzeitig eine Hydro- bzw. Hyperplasmie und eine Blutdrucksteigerung mit Vermehrung der Erythrocyten erzeugt werden kann. Wir sehen hierin nicht etwa ein Charakteristikum für Arteriosklerose. Vielmehr scheint es, daß manchmal auch bei Gesunden wenige Minuten nach dem Trinken die Erythrocyten in der Peripherie, wenn auch in geringem Maße, angereichert werden; in unseren beiden eingangs erwähnten Fällen zeigt der Blutdruck allerdings keine gleichzeitige Erhöhung. In einem anderen Normalfall (Kurve 1) finden wir auch eine leichte Blutdrucksteigerung kurze Zeit nach dem Trinken. *Dorner*[27]) sah ebenfalls solche Blutdrucksteigerungen bei Gesunden 10 Minuten nach Wasseraufnahme.

Welche starken Spontanschwankungen des Blutdruckes bei Nephritiden vorkommen, lehren uns fortlaufende Druckmessungen [*Moog* und *Schürer*[28])]. *Full*[29]) konnte in mehreren Fällen von chronischer Nephritis durch den Wasserversuch Hypertonien hervorrufen, welche er durch die leichte Ansprechbarkeit des Gefäßtonus erklärt. Auch *Dorner*[27]) sah Drucksteigerung nach dem Trinken bei chronischen Nierenkranken, sieht den Grund hierfür allerdings nicht in Gefäßkontraktionen, sondern in der Vermehrung des Blutvolumens durch den Wassereinstrom.



Wir halten es für sehr wahrscheinlich, daß in manchen Fällen von Nierenkrankheit Erythrocytenvermehrung beim Wasserversuch durch solche Druckschwankungen und weniger durch den Wasserwechsel hervorgerufen werden. Die Frage, inwieweit nach dem Trinken auch eine echte Bluteindickung durch renalen oder extrarenalen in das Gewebe gerichteten Flüssigkeitsabstrom hervorgerufen werden kann, bleibt hierdurch unberührt.

Man könnte einwenden, daß durch ein heißes Handbad die Verteilungsschwankungen ausgeglichen würden, und dieser störende Faktor deshalb vernachlässigt werden könnte. Wie wir bereits einleitend bemerkten, sahen wir aber auch nach einem heißen Handbad die physiologischen Unterschiede zwischen Arterien- und Fingerbeerenblut aufrecht erhalten bleiben. Hier war also am Orte der Blutentnahme kein Ausgleich eingetreten; und selbst wenn dies der Fall wäre, so würde doch das lokale Handbad die Verhältnisse in den übrigen Körpergebieten unbeeinflußt lassen. Durch die Korrelationen, welche zwischen den verschiedenen Körperregionen in der Blutverteilung bestehen, würden also auch am Ort der Blutentnahme Störungen unvermeidlich sein.

Auf Grund unserer Untersuchungen halten wir es demnach nicht für statthaft, die Schwankungen der im Fingerbeerenblut gefundenen Erythrocytenzahl unter allen Bedingungen eindeutig als Ausdruck der Veränderung der Konzentration des Gesamtblutes anzusehen. Die Beobachtung der Zirkulation, insbesondere eine fortlaufende Blutdruckmessung dürfte vielleicht in dieser schwierigen Entscheidung, ob Verteilung, ob Konzentrationsänderung, Aufschluß geben.

Zusammenfassung.

1. Bei Arteriosklerotikern, welche in der Ruhe keinen erhöhten Blutdruck zeigen, aber leicht zu Hypertonien neigen, läßt sich durch reichliches Wassertrinken, offenbar infolge Gefäßkontraktionen, eine Blutdrucksteigerung erzeugen; die während des Ablaufes des Wasserversuches wahrgenommenen Erythrocyten- und Serumeiweißkurven zeigen eine auffallende Dissoziation, indem die roten Blutkörperchen parallel der Blutdrucksteigerung im Fingerbeerenblut angereichert werden, während das Serumeiweiß wie beim Normalen absinkt. Dieses Verhalten kann nicht durch die Eigentümlichkeit des Wasserwechsels bei Arteriosklerotikern erklärt werden; vielmehr muß die Vermehrung der Erythrocyten ihren Grund in einer andersartigen Verteilung der Formelemente in der Blutbahn haben.

2. Vergleichende Untersuchungen des Blutes der Arterie, der kleinen Hautgefäße der Fingerspitze, der Vene ergaben bei Sklerotikern mit niedrigem Ruheblutdruck dieselben Verhältnisse, wie sie



Fr. O. Heß bei Normalen gefunden hat, nämlich höhere Erythrocytenwerte in der Arterie als in der Fingerbeere und der Vene. Bei momentaner Drucksteigerung, also auch unter den Bedingungen, welche durch den Wasserversuch bei Arteriosklerotikern erzeugt werden konnten, wird jedoch die Erythrocytenzahl in den kleinen Hautgefäßen der in der Arterie angeglichen.

3. Erklärung: Die Dichte und Art der Lagerung der Erythrocyten im strömenden Blut eines bestimmten Gefäßabschnittes ist wahrscheinlich von den besonderen Bedingungen des Druckes und der Geschwindigkeit, unter welchen jeweils die Strömung in dem betreffenden Gefäßabschnitt vor sich geht, abhängig. Bei physiologischen Verhältnissen sind diese Bedingungen in den kleinen Hautgefäßen derart, daß die Erythrocytenzahl in denselben geringer als in der Arterie ist. Nähern sich die Strömungsbedingungen in den kleinen Hautgefäßen denen der Arterie an, wie dies durch die besondere Versuchsanordnung bei unseren Arteriosklerotikern der Fall war, so wird auch die relative Erythrocytenmenge in diesen derjenigen des Arterienblutes angenähert, also erhöht.

4. *Der zahlenmäßig verschiedenen Verteilung der Formelemente innerhalb der Blutbahn dürfte eine größere Rolle zukommen als man im allgemeinen anzunehmen geneigt ist. Schwankungen in der relativen Erythrocytenmenge sind also nicht immer als Ausdruck von Konzentrationsänderungen des Gesamtblutes zu bewerten.*

Literaturverzeichnis.

[1]) *Heß, O.:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **79**, 178. 1903. — [2]) *Nonnenbruch:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **136**, 170. 1921. — [3]) *Daniel* und *Högler:* Wien. Arch. f. inn. Med. **4**, 167. 1922. — [4]) *Bauer* und *Aschner:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**, 270. 1921. — [5]) *Cohnstein* und *Zuntz:* Pflüg. Arch. f. d. ges. Physiol. **42**, 303. — [6]) *Becker:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **70**, 17. 1901. — [7]) *Breitenstein:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **37**, 153. 1896. — [8]) *Knöpfelmacher:* Wien. klin. Wochenschr. 1893, S. 810. — [9]) *Winternitz* in *Goldscheider* und *Jakob:* Handb. d. phys. Therap. 1901, S. 441. — [10]) *Friedländer:* Zeitschr. f. diätät. u. phys. Ther. **7**, 431. 1904. — [11]) *Heß, Fr. O.:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **137**, 200. 1921. — [12]) *Bürker,* Pflüg. Arch. f. d. ges. Physiol. **167**, 143. 1917. — [13]) *Bogendörfer* und *Nonnenbruch:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**, 389. 1920 — [14]) *Becher:* Med. Klin. 1920, S. 1086. — [15]) *Reiß:* Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **10**. 1913. — [16]) *Veil:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **119**, 367. 1916. — [17]) *Nonnenbruch:* Zeitschr. f. klin. Med. **87**, 397. 1919. — [18]) *Siebeck:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**, 173. 1919. — [19]) *Hürter:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **108**, 1. 1912. — [20]) *Sawada:* Dtsch. med. Wochenschr. 1904, S. 425. — [21]) *Grawitz:* Pathol. d. Blutes 1911. — [22]) *Full:* Zeitschr. f. klin. Med. **91**, 291. 1921. — [23]) *Asher:* Biochem. Zeitschr. **14**, 1. 1908. — [24]) *Böhm:* Biochem. Zeitschr. **16**, 313. 1909. — [25]) *Landois-Rosemann:* Lehrb. d. Physiol. 1913. — [26]) *Schklarewski:* Pflüg. Arch. f. d. ges. Physiol. **1**, 603. 1868. — [27]) *Dorner:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**, 21. 1920. — [28]) *Moog* und *Schürer:* Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 455. — [29]) *Full:* Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1009.



Über die Resorption von medikamentösen Klysmen bei Kindern.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Adolf F. Hecht.**

(Kapitel V—VIII gemeinsam mit Dr. **Julius Langer.**)

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Wien [Vorstand: Prof. Dr. *Cl. Pirquet*].)

(Eingegangen am 5. Juli 1922.)

I. Einleitung.

Seit langer Zeit ist die rectale Einverleibung von Arzneikörpern in Suppositorien und Mikroklysmen allenthalben in Übung; trotzdem fehlt es an systematischen Untersuchungen über die Wirkungsweise und die quantitativen Resorptionsverhältnisse. Die meisten Autoren raten für die rectale Applikation dieselben Dosen wie für die intere Darreichung an. Es wurde aber auch empfohlen, per rectum doppelt so große Dosen als per os zu verordnen. Andererseits macht aber *Magnus*[1]) darauf aufmerksam, daß Cocain und Phenol im Tierexperiment vom Rectum aus besonders leicht Intoxikationen hervorrufen. Diese Gefahr liegt in den eigenartigen Resorptionsverhältnissen der Mastdarmschleimhaut begründet. Wäßrige Lösungen werden von den Hämorrhoidalvenen rasch aufgenommen; nun führt im Gegensatz zur oberen und mittleren Vena haemorrhoidalis die untere mit Umgehung des Pfortaderkreislaufes ihr Blut direkt der unteren Hohlvene zu („anhepatischer“ Weg *Rosental*), so daß eine gewisse Ähnlichkeit mit der intravenösen Injektion gegeben ist. Die Leber, deren Aufgabe ja die Entgiftung ist, wird dabei zum Teil außer Funktion gesetzt und kann ihre Synthesen nur sehr unvollkommen durchführen.

Diese Tatsache läßt uns bei Empfehlung rectaler Applikation von giftigen Arzneikörpern eine gewisse Vorsicht als geraten erscheinen; da dieselbe aber aus dem gleichen Grund, nämlich mit Rücksicht auf die unvermittelte Aufnahme in die Blutbahn, auch große Vorteile bieten kann, erscheint ein eingehendes Studium der rectalen Resorption verschiedener wichtiger Arzneikörper wünschenswert.

[1]) *Magnus, R.:* Pharmakotherapie. Lehrbuch der inneren Krankheiten von *Krause* und *Garré*, I. Jena: Fischer, 1911.



Erich Meyer[1]) empfiehlt neuerdings warm die schon vielfach in Verwendung stehende, bereits von *Eichhorst* gerühmte rectale Digitalistherapie. „Die Erfahrung hat gezeigt, daß die rectale Anwendungsform in ihrer Wirkung manches gemeinsam mit der intravenösen hat und daß man mit ihr Erfolge erzielt, wo die perorale Therapie versagt.“ Nach seiner Angabe wird 1 ccm Digipurat. liquid. in 10 ccm Wasser mit einer kleinen Spritze 2—3mal täglich rectal injiziert.

Über die Resorption des Zuckers aus Klysmen liegen auch klinische Beobachtungen vor. Schon *Arnheim* hat gezeigt, daß Diabetiker Zucker besser verwerten, wenn er ihnen im Klysma verabreicht wird. *Lüthje*[2]) empfiehlt 50—100 g Traubenzucker in 5,4 proz. Lösung (isoton) im Tropfklysma, um die Acidose zu bekämpfen. Auch im Tierversuch stellt sich die Umgehung des Pfortadersystems nach *Lüthje* als Vorteil bei der Zuckereinverleibung dar. — Spritzt man eine isotonische Traubenzuckerlösung in die Vena femoralis, dann erscheint weniger Zucker im Harn, als wenn man die gleiche Menge in die Vena portae injiziert. Übrigens halten Zucker- und Wasserresorption bei Zuckerklysmen in isotonischer Lösung gleichen Schritt; denn wenn ein Teil des Klysmas nach 7—8 Stunden vom Patienten entleert wird, wird der Zuckergehalt der Lösung unverändert gefunden (5,4%).

Über das Vordringen der Klysmen in höhere Darmabschnitte wissen wir, daß ganz kleine Mengen nur das distale Kolon erreichen, während große bis zum Coecum gelangen. Nährklysmen sollen sogar bis in den Dünndarm hinauf fortbewegt werden können.

Über die Resorption im Darm liegen noch, abgesehen von den Nahrungsmitteln, zahlreiche Arbeiten vor; doch fehlt es vielfach an gesetzmäßigen Beziehungen.

Destilliertes Wasser schädigt nach *O. Cohnheim* die Magen- und Darmepithelien nicht. Dieselben nehmen demnach unter allen Körperzellen in dieser Hinsicht eine Ausnahmestellung ein.

Natriumchlorid und Natriumacetat werden vom Dünndarm gleich rasch resorbiert, obwohl ihre Diffusionsgeschwindigkeit eine verschiedene ist. Natriumbicarbonat wird in $^1/_2$—1 proz. Lösung nach *Friedrich Keller*[3]) vom Dickdarm aus nur in geringer Menge resorbiert.

Eisensalze sind leicht, die denselben nahestehenden Mangansalze aber sehr schwer resorbierbar. Die Sulfate passieren die Wand der

---

[1]) *Meyer, Erich:* Über rectale Digitalistherapie. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 2, S. 57.

[2]) *Lüthje, Hugo:* Die Behandlung des Diabetes mit Zuckerklystieren. Therap. d. Gegenw. 1913, S. 193—195.

[3]) *Keller, Friedrich:* Experimentelle Beiträge zur Frage der Resorption im Dickdarm. In.-Diss. Breslau 1909.



Blutgefäße ebenso schnell wie die Chloride, werden aber im Gegensatz zu ihnen vom Darm kaum aufgesogen. — Zu den schwer resorbierbaren Substanzen gehören die Di- und Polysaccharide, Fette, Fluoride, Oxalate, Ba-, Mg-, wahrscheinlich Ca-, Mn- und bis zu einem gewissen Grade auch die Bi-Salze. Der Dickdarm des Menschen und des Hundes nimmt unverändertes Eiweiß (Caseinnatrium, Hühnereiweiß nicht auf, peptonisiertes (*Witte*) wohl, aber in geringerer Menge als der Dünndarm. Verhältnismäßig gut werden die Monosaccharide resorbiert.

Leicht resorbierbare Lösungen werden isotonisch gemacht, wenn sie es nicht von vornherein sind, und zwar hypertonische durch Resorption des Überschusses an der gelösten Substanz und hypotonische durch Resorption von Wasser; von diesem Zeitpunkt an halten die Aufsaugung von Wasser und den gelösten Substanzen gleichen Schritt.

Ist die gelöste Substanz unresorbierbar, dann wird Wasser bis zur Isotonie resorbiert, wenn früher Hypotonie bestanden hatte, und dann bleibt die Resorption stehen.

G. Diena[1]) studierte die Resorption der unteren Darmabschnitte bei Hunden an Fisteln im Colon descendens, indem er Kochsalz-, Zucker- und Harnstofflösungen verschiedener Konzentrationen einbrachte. Wasser wird aus hypotonischen Kochsalzlösungen resorbiert, aber bei steigender Konzentration immer weniger, und aus isotonischen Lösungen fast gar nicht mehr. Ist die Lösung hypertonisch, dann kommt es umgekehrt zu einer Wasserausscheidung in den Darm.

Auch Kochsalz kann vom Darm ausgeschieden werden, wenn die Lösung in dem Maß hypotonisch ist, daß der Kochsalzgehalt des Blutserums ein höherer ist. Bei Glykose und Harnstoff aber spielt der osmotische Druck keine Rolle. Beide Substanzen gelangen auch aus hypotonischen Lösungen zur Resorption. Glykose wird prozentuell weniger als Harnstoff, dieser wieder weniger als Kochsalz resorbiert.

Aus *Dienas* Versuchen folgt die Regel, daß man hypotonische Lösung wählen muß, wenn man Wasser zur Resorption bringen will, kommt es aber auf die gelöste Substanz an, dann soll die Lösung isoton sein.

Diese Resorptionsversuche von Salzlösungen im Dickdarm stehen im Gegensatze zu den berühmten Versuchen, die seinerzeit *Heidenhain*[2]) an Dünndarmschlingen des Hundes vorgenommen hat. Von 100 ccm einer 1,5proz. NaCl-Lösung waren trotz der Hypertonie

[1]) *Diena, G.:* Studio sperimentale sull' assorbimento da parte del' intestino crasso. Arch. per scienze med. **35**, 63—84. Ref. Maly **41**, 289. 1911.

[2]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **62**, 331. 1896.

nach 25 Minuten nur 65 ccm einer 1 proz. Lösung noch vorhanden. Die Resorption ist daher so verlaufen, als ob 35 ccm einer 2,4 proz. Kochsalzlösung resorbiert worden wäre; theoretisch hätte man eine Sekretion in den Darm erwarten müssen, die zur Auffüllung auf 150 ccm einer isotonischen Lösung geführt hätte. Bei 0,3—0,5 proz. Kochsalzlösungen verschwand das Kochsalz auch aus der Darmschlinge, obwohl sein Partialdruck niedriger als im Blut ist. In 15 Minuten wurden aus 0,3 proz. NaCl-Lösung 70% des Salzes resorbiert.

Diese Tatsachen lassen sich mit Diffusion und Osmose nicht erklären und bestimmten *Heidenhain* zur Annahme einer Resorptionskraft im Dünndarm, die im unteren Anteil desselben unvergleichlich wirksamer als im oberen sein soll.

Der Darm kann außer wasserlöslichen auch lipoidlösliche Arzneikörper aufsaugen, z. B. Salicylsäure. Eine Ausnahme bilden die Fette; sie müssen vor der Resorption erst gespalten werden.

Der kranke Darm resorbiert ebenso wie der gesunde. Durch gewisse Gifte geht aber die von *Cohnheim* nachgewiesene „Seitigkeit" verloren, welche darin besteht, daß Wasser und gelöste Substanzen vom Lumen aus rascher durchtreten können als in umgekehrter Richtung.

Für therapeutische Mikroklysmen ist die Tatsache wichtig, daß Mucilaginosa die Resorption vom Darm aus auf den 20. Teil herabsetzen; es ist bekanntlich gebräuchlich, bei Chloralhydratklysmen als Vehikel Mixtur. gummosa zu verwenden.

II. Die Halogenverbindungen des Natriums.

Die Cl-, Br- und J-Verbindungen des Natriums wurden in ihrem biochemischen Verhalten vielfach miteinander verglichen, wobei ihr verschiedenes Molekulargewicht berücksichtigt werden muß.

v. Limbeck[1]) hat NaCl, NaBr und NaJ in 5 proz. Lösung intravenös injiziert und feststellen können, daß der diuretische Effekt von NaCl und NaJ dem Molekulargewicht umgekehrt proportional ist und mit steigender molekularer Konzentration der eingespritzten Lösung wächst.

	Molekulargewicht	Verhältniszahlen der ausgeschiedenen Harnmengen
NaCl	*58,5*	*149*
NaBr[2])	103	57
NaJ	*150*	*60*

[1]) Zur Lehre der Wirkung der Salze. IV. Über die diuretische Wirkung der Salze. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **25**, 69. 1888.

[2]) Der diuretische Effekt des NaBr ist auffallend niedrig.



Höber[1]) studierte die Resorptionsgeschwindigkeit homotoner Lösungen aus Dünndarmschlingen des Hundes und fand, daß NaCl am schnellsten verschwindet, NaBr langsamer und NaJ am langsamsten, wiewohl Wanderungsgeschwindigkeit und Dissoziation bei den verwendeten Konzentrationen nahezu gleich sind. Nach *Hofmeister*[2]) und *Pascheles*[3]) dürfte die verschieden rasche Passage damit zusammenhängen, daß die Jodide in den Resorptionsbahnen die quellbaren Substanzen stärker als die Bromide und diese wieder stärker als die Chloride zur Quellung bringen. Die Halogensalze weisen aber untereinander nur geringe Resorptionsdifferenzen im Vergleich zu den langsam diffundierenden Salzen auf, wie Natriumnitrat und gar Natriumsulfat.

Die physikalische Auffassung der Darmresorption findet nach *Höber* in diesem Verhalten eine Stütze.

Die Resorption des Jodkaliums von der Analschleimhaut aus hat *Artur Friedmann*[4]) untersucht und dessen rasche Aufnahme und Ausscheidung durch den Darm hervorgehoben.

III. Die Versuchsanordnung und ihre Leistungsfähigkeit.

Wir injizieren nach einem ausgiebigen Reinigungsklysma das medikamentöse Klysma in isotoner Lösung und suchten durch eine sorgfältige, nach bestimmtem Zeitintervall vorgenommene Darmspülung den nicht resorbierten Rest wieder herauszuwaschen. Die chemische Untersuchung ergibt den Gehalt des Spülungswassers an der fraglichen Substanz. Durch Subtraktion läßt sich dann die resorbierte Menge feststellen.

Bei dieser Versuchsanordnung mußten wir mit zwei Fehlerquellen rechnen.

1. Beim medikamentösen Klysma bleiben Reste im Darmrohr und Spritze; auch können durch Pressen kleine Flüssigkeitsmengen entleert werden. Diesen Fehler haben wir vermieden, indem wir die Apparatur nach dem Klysma abspülten, dem Spülwasser das Filterpapier, das als Vorlage am After gedient hatte, hinzufügten und den durch Analyse bestimmten Verlust von der eingeführten Menge in Abzug brachten, daher die Rubriken: eingeführt: — g, verblieben: — g.

2. Bei Beendigung des Versuchs wurde eine Darmspülung mit 1500 ccm lauwarmen Leitungswassers in 5—6 Einzelportionen vor-

---

[1]) *Höber, Rudolf:* Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., a) **70**, 624. 1898; b) **74**, 225. 1899; c) **74**, 246. 1899; d) **86**, 199. 1901.

[2]) *Hofmeister:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **28**, 210. 1891.

[3]) *Pascheles,* Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **71**, 333. 1899.

[4]) Beiträge zur Resorption der Analschleimhaut. In.-Diss. Gießen: 1910. (Original nicht zugänglich.)

genommen, wobei eine ziemlich vollständige Herausbeförderung nicht resorbierter Lösungsreste zu erwarten ist. Wenigstens war in der letzten Portion, wie wir uns wiederholt überzeugten, kein qualitativer Nachweis der fraglichen Substanz mehr möglich.

Wir hätten uns natürlich gerne von der quantitativen Herausbeförderung nicht resorbierter Reste am liebsten durch Verwendung einer ganz unlöslichen Substanz als Testobjekt überzeugt und injizierten zu diesem Zweck Ol. paraffini, doch konnten wir von diesem, da es eben wasserunlöslich ist, nur 50% wieder durch die Darmwaschung gewinnen. Daß die Darmschleimhaut sich von der ihr innig aufliegenden Paraffinschicht nicht reinigen ließ, braucht nicht weiter wunderzunehmen.

Dann zogen wir die Jodausscheidung im Harn zur Kritik unserer Methode heran. Es ist ohne weiteres klar, daß ein ungünstiger Ausfall dieser Probe gegen unsere Methode spricht, eine günstige aber nichts für dieselbe beweist. Wenn von der Jodnatriumlösung ein Teil innerhalb des festgesetzten Intervalls zwar nicht zur Aufsaugung gelangt ist, aber auch nicht im Spülwasser erscheint, dann kann er eben noch später resorbiert werden und im Harn der nächsten 24 Stunden nachgewiesen werden.

Nach *Anten* erscheinen auf Einnahme von 0,5 g Jodnatrium per os im Harn der folgenden 35—40 Stunden 65—80%.

Wir haben in 24 Stunden 46—58% der resorbierten Mengen im Harn wiedergefunden, allerdings enthielt der Harn des folgenden Tages noch Spuren Jod. Es ist demnach gewiß der größte Teil der im Darm verbliebenen Jodmenge resorbiert und nicht etwa mit dem nächsten Stuhlgang entleert worden.

Berechnen wir die Fehlergrenze im Fall, der die größte Abweichung zeigt, nämlich die geringste prozentuelle NaJ-Menge in Harn:

verbliebene Menge NaJ:	0,975 g,
im Spülwasser gefunden:	0,275 g,
(Verweildauer 1 Stunde)	
resorbiert:	0,700 g, d. i. 72%,
im Harn der nächsten 24 Std.:	0,319 g, d. i. 46%.

Der Harn des folgenden Tages ist unberücksichtigt. Es sollten aber darin enthalten sein 0,46 g, wenn 65% resorbiert worden wären. Ziehen wir die nicht erklärte Differenz von 0,14 g von der resorbierten Menge ab, dann wäre statt 0,70 g nur 0,56 g Jodnatrium resorbiert worden, also statt *72%* nur *56%* bei einstündiger Verweildauer des Klysmas.

Für die Dosierungsfrage ist der Unterschied der Resorptionsgröße, ob 72% oder 56%, irrelevant. Für die theoretische Beurteilung der



Versuchsergebnisse ergibt sich aber die Forderung, die erhaltenen Resorptionsgrößen als kaum ganz zutreffende Höchstwerte zu betrachten.

Daß die im Harn der ersten 24 Stunden gefundenen Werte zwischen 46 und 58% schwanken, erscheint nicht weiter auffallend, da ja auch *Anten* 65—80% gefunden hat, also eine noch größere Spannung zwischen Minimal- und Maximalwert als wir

(*46*:*65* und *58*:*82*).

Das Jodstapelungsvermögen des Organismus ist offenbar ein schwankendes und sinkt bei wiederholter Jodeinverleibung, wie im folgenden gezeigt werden soll.

Jodnatriumklysmen.

1.) Franz N., 10 Jahre alt.

2. XI. im Harn ausgeschieden	50%	der resorbierten Jodmenge.
4. XI. „ „ „	53%	
5. XI. „ „ „	58%	
21. XI. „ „ „	46%	

Am 3. XI. wurde im Harn bereits eine so geringe Jodmenge gefunden, daß protrahierte Jodausscheidung zur Erklärung des fortlaufenden Ansteigens der Werte nicht in Betracht kommt, nämlich 0,003 Jodnatrium, so daß statt 50% 50,5% einzusetzen wäre.

In den 2—3tägigen Intervallen stieg also die prozentuelle Jodnatriumausscheidung an, d. h. die Jodspeicherung im Organismus sank, nach einem Intervall von 16 Tagen verhielt sich die Jodretention wieder wie zu Beginn der ersten Versuchsreihe.

2.) Liesl St., 6¾ Jahre alt.

29. XI. im Harn ausgeschieden	51%	der resorbierten Jodmenge.
1. XII. „ „ „	57%	

Die Übereinstimmung beider Versuche, die das sinkende Jodstapelungsvermögen durch Ansteigen der Ausscheidungsmengen im Harn von 50 auf 58% und von 51 auf 57% zeigt, ist gleichzeitig ein Beweis, daß *den Untersuchungsergebnissen, wenn auch keine absolute Genauigkeit, so doch Vergleichbarkeit zugesprochen werden kann.*

IV. Die Methodik der chemischen Untersuchung.

Die Salzlösungen wurden für die Klysmen immer nur in isotonischer Konzentration hergestellt. Die Berechnung der Isotonie beruht auf den isotonischen Koeffizienten nach *de Vries*[1]).

---

[1]) Nach *Hamburger:* Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften. Bergmann, Wiesbaden 1902.

Für NaCl $0,85\,^0/_0$,
" NaBr $1,5\,^0/_0$,
" NaJ $2,18\,^0/_0$.

Alle drei Salze kann man bei 170^0 bis zur Konstanz trocknen. Für die *Cl-Bestimmung* verwendeten wir die Titration nach *Volhard*, modifiziert nach *Drechsel*.

Die Chloridlösung wurde in einen 200 ccm fassenden Meßkolben gegeben, dann im Überschuß n/10 $AgNO_3$-Lösung zugefügt, mit HNO_3 angesäuert und geschüttelt, bis sich der Niederschlag zusammenballte und die darüber stehende Lösung geklärt war; dann wurde bis zur Marke mit Wasser aufgefüllt, durchgemischt und durch ein trockenes Filter gegossen. Die ersten 10 ccm wurden nicht verwendet. Vom klaren Filtrat wurden 50—100 ccm abpipettiert und mit Eisenammonalaun als Indicator, der Silberüberschuß mit n/10 Rhodanlösung bis zur bleibenden Rotfärbung zurücktitriert.

$$1 \text{ ccm n/10 } AgNO_3 = 0{,}003546 \text{ g Cl}.$$

Die *Brombestimmung nach Bunsen*[1]) beruht auf dem Freiwerden von Brom bei Zusatz von Chlorwasser:

$$2\,KBr + 2\,Cl = 2\,KCl + Br_2.$$

Die farblose Bromidlösung wird mit titriertem Chlorwasser versetzt, wobei eine Gelbfärbung eintritt. Das Brom wird durch Erhitzen der Lösung vertrieben; dadurch wird die Flüssigkeit wieder farblos. Der Endpunkt ist das Ausbleiben der Gelbfärbung auf Chlorwasserzusatz.

Vor jedem Versuch muß die Cl-Lösung mit einer Bromnatriumlösung von bekanntem Gehalt gestellt werden. Die Bürettenspitze soll fast an das Flüssigkeitsniveau heranreichen (sonst Cl-Verluste).

Unter diesen Voraussetzungen ist die Methode sehr empfindlich. Eine Bromnatriumlösung von 1:5000 färbt sich noch deutlich gelb.

Sehr einfach ist auch die *colorimetrische Methode*. In gleiche graduierte Zylinder mit eingeriebenem Glasstöpsel füllten wir je 40 ccm einer Bromidlösung von bekanntem wechselndem Gehalt, fügten 10 ccm Cl-Wasser und 5 ccm Schwefelkohlenstoff hinzu. Nach Durchschütteln wartet man das Absetzen des Schwefelkohlenstoffs ab, der sich durch Aufnahme des ganzen freigewordenen Br gelblich bis rotbraun färbt. Durch 3—4 Proben gelingt es jedesmal rasch, die mit der fraglichen Lösung übereinstimmende Färbung zu erzielen.

Die *Jodbestimmung* wurde nach der altbekannten Methode von *Fresenius*[2]) vorgenommen, beruhend auf der Zersetzung des Jodids durch Zusatz von HNO_2

$$2\,HJ + 2\,HNO_2 = 2\,H_2O + 2\,NO + 2\,J.$$

[1]) Aus *Treadwell, F. P.:* Analytische Chemie **1**, 5. Aufl.
[2]) Aus *Treadwell. F. P.:* Analytische Chemie **1**, 5. Aufl.

Hierzu benützt man ein etwa 120 ccm fassendes zylindrisches, mit eingeriebenem Glasstöpsel verschließbares Gefäß, von dessen Boden entfernt ein Ausflußhahn so angebracht ist, daß der unter diesem befindliche, nicht entleerbare Raum verjüngt zylindrisch ist und etwa 10 ccm faßt.

Man säuert die Lösung (etwa 75 ccm) mit verdünnter H_2SO_4 an und fügt 5 Tropfen einer 2proz. Natriumnitritlösung hinzu. Schwefelkohlenstoff wird bis zum Niveau des Ausflusses eingegossen und dann geschüttelt. Der Schwefelkohlenstoff setzt sich dunkelviolett gefärbt ab. An der Wand adhärierende Tröpfchen werden durch Drehen hinunterbefördert. Nun läßt man die überstehende Flüssigkeit durch ein nasses Filter fließen, daß die noch suspendierten CS_2-Tröpfchen auffängt. Die Hauptmasse des CS_2 bleibt aber im Gefäß zurück. Man füllt mit destilliertem Wasser auf und wäscht dreimal nach, bis keine deutlich sauere Reaktion mehr vorhanden ist; dann durchlöchert man das Filter und spült den Schwefelkohlenstoff mit der Spritzflasche wieder zu dem übrigen, fügt 2 Tropfen einer konzentrierten Lösung von Natr. bicarbon. hinzu und titriert mit n/10 oder auch mit n/100 Natr. Thiosulfat-Lösung.

n/10 Na thiosulfat = 0,015 g NaJ,
n/100 Na thiosulfat = 0,0015 g NaJ.

Im Verlauf der Untersuchungen kombinierten wir ClNa mit BrNa, ClNa mit JNa, BrNa mit JNa und endlich ClNa, BrNa und JNa.

Die Jodbestimmung ließ sich in allen Fällen nach *Fresenius* durchführen, BrNa störte dabei nicht. Aber bei der Brombestimmung wird durch das Cl-Wasser auch Jod frei. Man muß die nach *Fresenius* bestimmte JNa-Menge, als BrNa-Äquivalent berechnet, also mit 103/150 multipliziert, in Abzug bringen und erhält so den BrNa-Wert.

Bestimmt man bei Anwesenheit aller drei Halogensalze das Silberhalogen nach *Volhard*, dann ist der JNa-Wert als NaCl-Äquivalent (58,5/150) und der BrNa-Wert als NaCl-Äquivalent (58,5/103) vom Gesamtwert als NaCl berechnet abzuziehen, um NaCl zu erhalten.

V.

A. Jodnatriumversuche.

50 ccm einer beiläufig isotonischen Lösung (2,18%) werden im Klysma verabfolgt, also 0,990 g, auch 0,922 g JNa (s. folg. Tabelle).

Die Versuche bei Franz N. ergeben bei 1—4stündiger Verweildauer eine Resorptionsgröße von 72, 82, 96 und 99%. Sehr different sind die Halbstundenversuche bei Liesl St., 17 und 58%. Da



Datum	NaJ-Gehalt des Klymas	Verlust bei Einführung des Klymas	Eingeführte NaJ-Menge	NaJ-Menge im Spülwasser nach		Resorbierte NaJ-Menge		Im Harn der ersten 24 Std. ausgeschieden	
	g	g	g	g	Std.	g	%	g	%
Franz N., 10 Jahre alt, Körpergewicht 20,2 kg, Si = 63, Encephalitis lethargica.									
21. XI.	0,990	0,015	0,975	0,275	1	0,700	72	0,319	46
4. XI.	0,922	0,048	0,874	0,131	2	0,743	82	0,396	53
5. XI.	0,922	0,441	0,481	0,016	3	0,465	96	0,297	58
2. XI.	0,922	0,05	0,872	0,007	4	0,865	99	0,433	50
Liesl St., $6^3/_4$ Jahre alt, Körpergewicht 17,3 kg, Si = 60,5, akut. Gelenkrheumat.									
29. XI.	0,990	0,153	0,837	0,697	$^1/_2$	0,140	17	0,072	51
1. XII.	0,990	0,048	0,942	0,505	$^1/_2$	0,437	58	0,249	57
Hermine F., $7^3/_4$ Jahre alt, Körpergewicht 23 kg, Si = 66, Chorea minor.									
16. XII.	0,990	0,045	0,945	0,044	2	0,901	95	0,564	63

ein so niedriger Resorptionswert wie 17% weder zum Einstundenversuch noch zur Wiederholung des Versuches stimmt, ist vielleicht ein Versuchsfehler nicht auszuschließen.

B. Bromnatriumversuche.

50 ccm einer isotonischen Lösung (1,5%) im Klysma, also 0,75 g BrNa.

Datum	NaBr-Gehalt des Klysmas	Verlust bei Einführung desselben	Eingeführte NaBr-Menge	NaBr im Spülwasser nach		Resorbierte NaBr-Menge	
	g	g	g	g	Std.	g	%
Franz N., 10 Jahre alt, Körpergewicht 20,2 kg, Si = 63, Encephalitis lethargica.							
16. I.	0,75	0,04	0,71	0,15	$^1/_2$	0,56	79
20. I.	0,75	0,05	0,70	0,09	1	0,61	87
17. I.	0,75	0,06	0,69	0,07	2	0,62	89
14. I.	0,75	0,06	0,69	max. 0,03	3	min. 0,66	min. 95
23. I.	0,75	0,05	0,70	Spur	4	0,75	100
Fr. Sn., 12 Jahre alt, Körpergewicht 24 kg, Si = 68, Lues, tumor hepatis.							
22. II.	0,75	0,05	0,70	0,1	1	0,60	85,7
16. II.	0,75	0,12	0,63	0,025	2	0,605	96
20. II.	0,75	0,05	0,70	Spur	3	0,70	100
24. II.	0,75	0,05	0,70	0,005	$3^1/_2$	0,695	99,5

Der Vergleich der NaBr- mit den NaJ-Werten ergibt eine wesentliche Beschleunigung der Bromresorption gegenüber der Jodresorption.

Zeit	BrNa	JNa	Durchschn. Differenz
$^1/_2$ h	79%	17%, 58%	21%
1h	87%, 85,7%	72%	14,5%
2h	89%, 96%, durchschn. 92,5%	82%, 95%, durchschn. 88,5%	4%
3h	min. 95%, 100%	96%	2%
4h	100%, 100%	99%	1%



Mit zunehmender Verweildauer gleicht sich die Differenz immer mehr aus, aber *im Halbstunden- und Einstundenversuch ist die Bromidresorption der Jodidresorption um 21 $^0/_0$ resp. 14,5 $^0/_0$ voraus.*

C. Chlornatriumversuche.

Eine exakte Durchführung der NaCl-Versuche scheitert an der Tatsache, daß eine Darmspülung drei Stunden nach einem Reinigungsklysma vorgenommen, auch relativ große Kochsalzmengen enthält, nämlich in etwa $1^1/_2$ Litern = 0,122 g NaCl.

Nun wurde bei den Spülungen nach Applikation von 100 ccm physiologischer NaCl-Lösung (0,85 $^0/_0$) gefunden:

13. III. Bruno L., $11^1/_2$ Jahre alt, Körpergewicht 32,8 kg, Si = 71, Struma vasculosa. 100 ccm 0,85 $^0/_0$, 1 Stunde, verblieben 0,246, abzüglich 0,1 = 0,146, resorbiert 0,70 g = 82 $^0/_0$.

Franz N. (wie oben)		Abzüglich 0,1 g (Minimalwert)	Approximative Resorption	
$^1/_2{}^h$	0,197 g NaCl	0,097	88 $^0/_0$	Minimalwerte.
1^h	0,190 g „	0,09	89 $^0/_0$	
2^h	0,136 g „	0,036	98 $^0/_0$	
3^h	0,114 g „	0,014		
4^h	0,098	0		

Daraus geht hervor, daß bei NaCl schon von der zweiten Stunde an von einem nicht resorbierten Rest nicht mehr die Rede sein kann und daß *das Chlorid rascher als das Bromid und noch rascher als das Jodid resorbiert wird, wenn es der Mastdarmschleimhaut in isotonischer Lösung dargeboten wird.*

Im Einstundenversuch verhalten sich bei demselben Kind die Jodid- zur Bromid- zur Chloridresorption wie 72 : 87 : 89, (*Franz N.*)
im Zweistundenversuch wie 82 : 89 : 98.

Verschiedene Individuen sind nicht miteinander vergleichbar, da im Zweistundenversuch mit Jodnatrium der 10 jährige Franz N. 82 $^0/_0$, die $7^3/_4$ jährige Hermine F. 95 $^0/_0$ resorbiert. *Es bestehen also beträchtliche individuelle Unterschiede.*

Was die tatsächlich der Resorption zur Verfügung stehenden Mengen anlangt, so waren wir beim Jodid und Bromid bestrebt, äquimolekulare Mengen zu geben, was infolge der unvermeidlichen Verluste durch Pressen ja nur manchmal gelingt.

So verblieben im Einstundenversuch bei Franz N.:

vom Jodid: 0,975 g	resorbiert wurden 0,700 g
vom Bromid: 0,700 g	„ „ 0,61 g
975 : 700 = 150 : **100 (statt 103)**, *also beiläufig äquimolekular.*	700 : 610 = 150 : **130 (statt 103).** *Das äpuimolekulare Verhältnis ist durch raschere Bromresorption erheblich gestört.*



Bei den Kochsalzklysmen verzichteten wir auf die äquimolekularen Mengen von vornherein, da ja 0,425 g NaCl bei dem bereits im blinden Versuch gefundenen Kochsalzgehalt von 0,098—0,122 g kaum einigermaßen verläßlich hinsichtlich der Resorptionsgröße hätte verfolgt werden können, und gaben 100 ccm physiologischer Lösung, also 0,85 g NaCl. Dadurch, daß wir den Kochsalzgehalt des blinden Versuchs mit 0,1 g ansetzten und doch höhere Resorptionswerte als beim Bromid und Jodid erhielten, ist die *NaCl-Resorption als die rascheste von den drei Halogensalzen sichergestellt, wenn auch nicht zahlenmäßig genau.*

VI. Kombinierte Jodid-, Bromid- und Chloridversuche.

Wenn man von einer 2,18 proz. Jodnatriumlösung 20,6 ccm, von einer 1,5 proz. Bromnatriumlösung 30 ccm und einer 0,9 proz. Chlornatriumlösung 50 ccm nimmt, dann enthält jede Portion 0,45 g Salz. Während wir in den Versuchen V., A., B. und C. annähernd äquimolekulare Mengen verwendet haben, injizieren wir nun die gleichen Gewichtsmengen in Kombination, usw.

1. Jodid-Bromid, 2. Jodid-Chlorid, 3. Bromid-Chlorid und 4. Jodid, Bromid und Chlorid.

Durch diese Versuchsanordnung machten wir uns von dem Fehler ungenügender Herausbeförderung des nicht resorbierten Restes vollkommen unabhängig, da uns ja nur an der Feststellung des gegenseitigen Resorptionsverhältnisses gelegen war.

Die Verweildauer betrug in allen weiteren Halogenversuchen eine Stunde, weil bei diesem Zeitraum die Unterschiede am deutlichsten sind.

1. Jodid-Bromid.

Josef K., 12 Jahre alt, Gewicht: 26 kg, Si 71, Purpura haemorrhagica. 18. III. 1922. Einstundenversuch.

Klysma. In 30 ccm Lösung BrNa = 0,45 g, Verlust 0,05 g, verblieben 0,40 g
In 20,6 „ „ JNa = 0,45 g „ 0,05 g „ 0,40 g

Im Spülwasser (nach *Fresenius*) 0,094 g NaJ.

Verbrauch an $AgNO_3$-Lösung: 29,5 ccm } (1 ccm = 0,00562 g NaCl) (1 „ = 0,0144 g NaJ)

abzüglich 0,1 g NaCl, diese brauchen
$AgNO_3$-Lösung: 17,8 ccm

11,7 ccm entsprechen 0,17 g NaJ
0,094 g NaJ (*Fresenius*)
0,076 g NaJ,

dem entsprechen 0,052 g NaBr.

Bei Berücksichtigung des Kochsalzgehaltes von 0,1 g im Blindversuch ergibt sich 0,052 g NaBr im Spülwasser.

Für NaJ resorbiert: 0,306 g 77,5 %
NaBr „ 0,340 g 87 %



Die isotonische Mischung gleicher Gewichtsmengen NaBr und NaJ wird in der Weise resorbiert, daß in einer Stunde mehr Bromid als Jodid aufgesogen wird, u. zw. im Verhältnis von 87 : 77,5 oder beiläufig 10 : 9.

Bei gleich rascher Resorption äquivalenter Mengen sollten sich die Jodid- zu den Bromidmengen wie 150 : 103 verhalten; *das Jodid bleibt also bei der Resorption hinter dem Bromid an Gewichtsmenge, noch viel mehr aber an Äquivalent zurück.*

2. Jodid-Chlorid.

Franz N., 10 Jahre alt, Gewicht 20,2 kg, Si 63, Encephalitis lethargica. 11. III. Einstundenversuch.

Klysma. In 20,6 ccm JNa = 0,45 g, Verlust 0,05 g, verblieben 0,40 g
In 50 ccm ClNa = 0,45 g, „ 0,05 g, „ 0,40 g

Im Spülwassser (nach *Fresenius*) 0,110 g NaJ.
Verbrauch an $AgNO_3$-Lösung: 60,0 ccm
abzüglich 0,1 g NaCl, diese
brauchen an $AgNO_3$-Lösung: 17,8 ccm

42,2 ccm, entsprechen 0,61 NaJ
— 0,110 NaJ

0,5 g NaJ, dem entsprechen
0,19 g NaCl.

NaJ: Resorbiert 0,290 g, also 72,5 %
NaCl: „ 0,21 g, also nur 52,5 %.

Da die Äquivalente von NaJ und NaCl sich wie 150 : 58,5 verhalten, so wird nach der Proportion 150 : 58,5 = 72,5 : 27,5 fast doppelt soviel Chlorid- als Jodidäquivalent resorbiert.

3. Bromid-Chlorid.

Josefine H., 10 Jahre alt, Gewicht 21,9 kg, Si 67 cm, Hemiatrophia facialis.

a) 19. III. Einstundenversuch.

Klysma: In 27 ccm BrNa = 0,40 g, Verlust 0,01 g, verblieben 0,39 g
„ 44 „ ClNa = 0,40 g „ 0,01 g „ 0,39 g

Im Spülwasser (titriert und colorimetr.): 0,15 g NaBr
Verbrauch an $AgNO_3$: 45,0 ccm
abzüglich 0,1 g NaCl,
diese brauchen $AgNO_3$: 17,8 ccm

27,2 ccm entsprechen 0,272 g NaBr
— 0,15 g NaBr

0,122 g NaBr, dem entsprechen
0,073 g NaCl.

NaBr: Resorbiert 0,24 g, also 61,5 %
NaCl: „ 0,32 g, „ 82 %.

b) 20. III. **Einstundenversuch bei Josefine H.**

Klysma:	In 30 ccm BrNa = 0,45 g,	Verlust 0,08,	verblieben 0,37 g
	In 50 „ ClNa = 0,45 g,	„ 0,08,	„ 0,37 g

Im Spülwasser (titriert) 0,22 g NaBr.

Verbrauch an $AgNO_3$-Lösung:	73,0 ccm
abzüglich 0,1 g NaCl, diese brauchen	17,8 ccm
	55,2 ccm entsprechen 0,552 g NaBr
	— 0,22 g NaBr
	0,332 g NaBr, dem entsprechen 0,188 g NaCl.

NaBr: Resorbiert 0,15 g 40,5 %
NaCl: „ 0,162 g 44 %.

Die NaBr-Resorption betrug in zwei aufeinanderfolgenden Tagen einmal 61,5 %, das andere Mal 40,5 %, war also niedriger, als wenn NaBr allein injiziert wird.

Die NaCl-Resorption war einmal 44 %, einmal 82 %. Es läßt sich nicht entscheiden, ob der Kochsalzgehalt des Spülwassers allein an dieser Differenz schuld ist oder ob wirklich so beträchtliche Unterschiede in der Resorption vorkommen. *Jedenfalls werden in beiden Versuchen viel mehr Chlorid- als Bromidäquivalente resorbiert, das Verhältnis wäre 58,5 : 103.*

4. Jodid-Bromid und Chlorid.

a) Josef K., 12 Jahre alt, Gewicht 26 kg, Si 71 cm, Purpura hämorrhagica. 2. III. 1922.

In 100,6 ccm Lösung 1 Stunde	20,6 ccm NaJ 0,45 g,	Verlust 0,02 g,	verblieben	0,43 g
	30,0 „ NaBr 0,45 g,	„ 0,02 g,	„	0,43 g
	50,0 „ NaCl 0,45 g,	„ 0,02 g,	„	0,43 g

Der Vorgang bei der Bestimmung wie oben.

Im Spülwasser	NaJ nach *Fresenius*	0,131 g,	resorbiert	0,299	70 %
	NaBr mit Aq. chlori	0,24 g	„	0,19	44 %
	NaCl berechnet	0,153 g	„	0,277	64 %

b) Bruno L., 11½ Jahre alt, Gewicht 32,8 kg, Si 71 cm, Struma vasculosa. 7. III. 1922. Lösungsgemisch wie oben. NaJ, NaBr, NaCl, je 0,43 g verblieben. 1 Stunde.

Im Spülwasser	NaJ nach *Fresenius*	0,1275 g,	resorbiert	0,3025 g	70 %
	NaBr mit Aq. chlori	0,233 g	„	0,197 g	46 %
	NaCl berechnet	0,163 g	„	0,267 g	62 %

c) Franz N., 10 Jahre alt, Gewicht 20,2 kg, Si 63, Encephalitis lethargica 9. III. 1922. Wie oben. NaJ, NaBr, NaCl je 0,43 g verblieben.

Im Spülwasser	NaJ	wie oben	0,09 g,	resorbiert	0,34 g	79 %
	NaBr		0,223 g	„	0,207 g	48,5 %
	NaCl		0,112 g	„	0,318 g	74 %.

d) Adolfine H., 10 Jahre alt, Gewicht 21,9 kg, Si 67, Hemiatrophia facialis. 23. III. Wie oben. NaJ, NaBr, NaCl je 0,40 g verblieben.

Im Spülwasser					
NaJ	wie oben	0,096 g,	resorbiert	0,304 g	75 %
NaBr		0,20 g	„	0,20 g	50 %
NaCl		0,048 g	„	0,352 g	91,5 %

Es wurden gleiche Teile von NaJ, NaBr und NaCl, und zwar in Versuch 4a), b), c) je 0,43 g, in Versuch 4d) 0,40 g verabfolgt.

NaJ-Resorption: 0,299 g, 0,303 g, 0,34 g, 0,30 g
70 %, 70 %, 79 %, 75 %,

durchschnittlich 73,5 % also ziemlich gleichmäßig und beiläufig so hoch, als wenn NaJ allein injiziert worden wäre.

NaBr-Resorption:	0,19 g	0,197 g	0,207 g	0,20 g	
	44 %	*46 %*	*48,5 %*	*50,5 %*,	durchschnittl. *47,2 %*.
NaCl-Resorption:	0,277 g	0,267 g	0,318 g	0,366 g	
	64 %	62 %	74 %	88 %,	durchschnittl. 72 %.

Die Jodid- sollte sich zur Bromidresorption wie 150:103 verhalten, das stimmt beiläufig 73,5:47,2, und zur Chloridresorption wie 150:58,5.

Die Chloride werden aber viel rascher resorbiert, einmal sogar nicht nur nach dem Äquivalentverhältnis, sondern auch absolut.

Die Bromide fallen aus der Reihe, indem sie im Gemisch der drei Halogensalze nur in äquimolekularen Mengen wie die Jodide, aber nicht rascher resorbiert werden.

Es scheint, daß NaBr und NaJ einander in der Resorption nicht stören, daß NaCl die Aufsaugung des NaJ auch nicht beeinträchtigt, wohl aber die des NaBr (sowohl in den Versuchen 3a und b als in den Versuchen 4a, b, c, d), denn im Einstundenversuch beträgt die Resorption

für NaBr allein	87 % und 85,7 %
„ neben NaJ	87 %
„ „ NaCl	61,5 % 40,5 %
„ „ NaCl und NaJ	44 % 46 % 48,5 % 50,5 %.

VII. Natr. salicyl.

Natr. salicyl. wurde in isotonischer 2,33proz. Lösung verwendet und jedesmal 50 ccm injiziert, also 1,6 g.

Die Bestimmung gelingt leicht colorimetrisch, wenn man genau die gleiche Menge Eisenchlorid zusetzt und beim Wasser der Darmspülung auch auf genaue neutrale Reaktion achtet.



Na salicyl.-Gehalt des Klysmas	Verlust bei Einführung	Eingeführte Na salicyl.-Menge	Na salicyl.-Menge im Spülwasser		Resorbierte Na salicyl.-Menge
g	g	g	g	nach Std.	g
Anna Sch., 6 1/2 Jahre alt, Gew. 18,6 kg, Si 62, Gesichtsekzem.					
1,165	0,15	1,01	0,51	1	0,50 = 49 %
1,16	0,08	1,08	0,26	2	0,82 = 76 %
1,16	0,04	1,12	0,24	3	0,88 = 78 %
1,16	0,08	1,08	0,23	4	0,85 = 80 %
Marta A., 11 Jahre alt, Gew. 44,2 kg, Si 77,5, Rekonv. nach Chorea minor.					
1,16	0,08	1,08	0,52	1	0,56 = 52 %
1,16	0,07	1,09	0,25	2	0,84 = 77 %

Die Resorption von Na salicyl. bleibt erheblich hinter derjenigen von Halogensalzen des Natriums zurück; auch wenn man das NaJ, das schwerst resorbierbare Salz, zum Vergleich heranzieht.

	1	2	3	4 Stunden
Na salicyl.	49	76	78	80%
NaJ	72	82	96	99%

VIII. Chloralhydrat.

Chloralhydratklysmen haben in der kinderärztlichen Praxis eine ausgedehnte Anwendung gefunden und wirken prompt schlaferzeugend. Es wäre gewiß sehr interessant, bei Eintritt der Schlafwirkung sich vom Resorptionsverhältnis zu überzeugen, doch geht es meist nicht an, das beruhigte Kind durch eine Darmspülung zu stören. Unsere Versuche sind daher nicht als abschließend anzusehen. Chloralhydrat wird bekanntlich meist in schleimigem Vehikel verordnet; es wirkt aber auch in wässeriger Lösung nicht darmreizend, wenigstens beim älteren Kind, was für den Zweck möglichst rascher Resorption vorteilhafter wäre, denn Mucilaginosa verzögern die Resorption erheblich.

Die Zusammensetzung unseres Klysmas war jedesmal:

Chloralhydrat		*0,5*
Mucil. Gummi arabic.	*ad*	*5,0*
Aqu. destillat.	*ad*	*50,0.*

Technik der Chloralhydratbestimmung [Kalomelmethode nach *C. Archangelski*[1])]. Die Methode beruht auf der Zersetzung des Chloralhydrats bei saurer Destillation in Chloroform und Ameisensäure. Letztere verwandelt das Sublimat in Kalomel. Die mit 20proz. Lösung von H_3PO_4 angesäuerte Lösung wird der Wasserdampfdestillation unterworfen, bis im Destillat auf Neutralisation mit n/10 NaOH und Zusatz der gleichen Menge konzentrierter wässeriger Sublimatlösung

[1]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **46**, 347, 1901.

keine Trübung mehr auftritt. (Noch 0,00006 g Chloralhydrat geben in 5 ccm Destillat deutliche Trübung.) Das Destillat wird nun mit n NaOH deutlich alkalisch gemacht, auf dem Wasserbad auf etwa 30 ccm eingeengt und mit Essigsäure neutralisiert (scharf, durch entweichende CO_2 wird die Lösung leicht wieder alkalisch), dann Zusatz von gleicher Menge konzentrierter Sublimatlösung. Überschüssige NaOH führt zur Bildung von zitronengelbem Quecksilberoxychlorid ($HgCl_2 \cdot 3\,HgO$), auf dem Wasserbad bilden sich dann schwarze Flocken von $HgCl_2 \cdot 2\,HgO$; dadurch erhält man zu hohe Werte [*O. Dammer*[1])]. Eine leichte Gelbfärbung des Kalomels auf dem Filter beim Trocknen ist bedeutungslos. Nach 1—2 Stunden setzt sich ein flockiger Niederschlag ab, von dem abfiltriert wird. Das Filtrat kommt durch 6 Stunden ins kochende Wasserbad, der sich dabei bildende Niederschlag von Kalomel wird 2 Stunden absetzen gelassen, abfiltriert, gewaschen, getrocknet und gewogen. Aus dem Kalomel errechnet man das Chloralhydrat durch Multiplikation mit 0,3510.

Unsere Patienten waren zwei Fälle von Chorea und ein Fall von Ekzem mit unaufhörlichem Juckreiz.

1. Martha A., 11 Jahre alt, Gew. 44,2 kg, Si 77,5 cm, Chorea minor.
   a) 10. XII. 0,5 Chloralhydrat.
      Verweildauer *4 Stunden*, war schläfrig, schlief aber nicht.
      Verlust 0,15 g, verblieben 0,35 g.
      Gehalt des Spülwassers: 0,139 g, resorbiert 0,311 g = *88%*.

   b) 15. XII. 0,5 Chloralhydrat.
      Verweildauer *1 Stunde*, war nicht schläfrig.
      Verlust 0,28 g, verblieben 0,22 g.
      Gehalt des Spülwassers 0,16 g, resorbiert 0,06 g = *27%*.

2. Hermine F., 7¾ Jahre alt, Gew. 23 kg, Si 66 cm, Chorea minor.
   21. XII. 0,5 Chloralhydrat.
   Verweildauer *2 Stunden*, war schläfrig.
   Verlust 0,13 g, verblieben 0,37 g.
   Gehalt des Spülwassers 0,08 g, resorbiert 0,29 g = *78%*.

3. Anna Sch., 6½ Jahre alt, Gew. 18,6 kg, Si 62 cm, Eczema faciei.
   a) 27. XII. 0,5 Chloralhydrat.
      Verweildauer 2 Stunden, war schläfrig.
      Verlust 0,15 g, verblieben 0,35 g.
      Gehalt des Spülwassers 0,13 g, resorbiert 0,22 g = *59,5%*.

   b) 28. XII. 0,5 Chloralhydrat.
      Verweildauer 1 Stunde, hat nach ¾ Stunde 20 Minuten geschlafen, zur Darmspülung geweckt.
      Verlust 0,16 g, verblieben 0,34 g.
      Gehalt des Spülwassers 0,153 g, resorbiert 0,187 g = *55%*.

[1]) Handb. d. anorg. Chem. II, 2, 857.

Die schlaferzeugende Dosis betrug bei einem $6\,^1/_2$ jährigen Mädchen von 18,6 kg Körpergewicht und 62 cm Sitzhöhe 0,187 g, eher noch weniger, da das Kind bereits 20 Minuten schlief.

Die Resorption ist bei 1 Stunde 27%, 55%,
bei 2 Stunden 59,5%, 78%,
bei 4 Stunden 88%.

Die Resorption von Chloralhydrat geht also etwa mit derselben Geschwindigkeit wie von Natr. salicyl. vor sich. Es scheint aber ein Bruchteil (höchstens $^1/_3$ der verabfolgten Dosis) zur Einleitung des Schlafes zu genügen.

IX. Die Resorption von Campherklysmen.

(Gemessen am Gehalt des Harns an Campherglykuronsäure.)

Der per os aufgenommene Campher wird in der normalen Leber gepaart und als Campherglykuronsäure ausgeschieden. Die quantitative Bestimmung der letzteren im Harn beträgt in den ersten 24 Stunden meist über 90% [*Stejskal* und *Grünwald*[1])].

Dies ist leicht durchzuführen, da die linksdrehende Campherglykuronsäure auch mit einem für Dextrose geeichten Polarimeter bestimmt werden kann. Dextrose $(\alpha)_D = +52{,}8$

Campherglykuronsäure $(\alpha)_D = -32{,}5$.

Man multipliziert also die für Dextrose ermittelte Drehungszahl noch mit 1,6 und erhält Campherglykuronsäure.

Campher : Campherglykuronsäure = 152,16 : 362,26 (nach den Molekulargewichten).

Den Campher berechnet man aus der Campherglykuronsäure durch Multiplikation mit 0,42.

Bei Campherklysmen ist eine unvollständige Paarung zu erwarten, da ja, wie eingangs erwähnt, zum Teil eine direkte Einverleibung in das Venensystem mit Umgehung der Pfortader erfolgt. Man erhält also nur *Minimalwerte*. Es wurde sowohl Ol. camphoratum als auch Kadechol (Ingelheim), eine 17% Campher enthaltende Verbindung des Japancamphers mit Desoxycholsäure, verwendet.

1. Grete D., 12 Jahre alt, Tbc. pulmonum.

Klysma: 5 g Kadechol, enthaltend 0,85 g Campher, in 50 g warmer Milch aufgeschwemmt.

Harn nach Stdn.	Campher-glykuronsäure	Campher	
3	0,08	0,04	nach 3 Stunden geformter Stuhl, Kadechol enthaltend.
6	0,12	0,06	

[1]) Wien. klin. Wochenschr. 22, Nr. 30, 1909.



In 6 Stunden waren 0,1 g Campher resorbiert und ausgeschieden worden, wenn man vom anhepatisch resorbierten Campher absieht.

2. Konrad F., 11 Jahre alt, Tbc. pulmonum.
Dieselbe Dosis Kadechol im Klysma.

Harn nach Stdn.	Campher-glykuronsäure	Campher	
3	0,08	0,04	nach 3 Stunden geformter Stuhl, Kadechol enthaltend.
6	0,11	0,055	

Also das gleiche Ergebnis.

3. Grete D., Wie Versuch 1.

Harn nach Stdn.	Campher-glykuronsäure	Campher	
3	0,18	0,09	
6	0,09	0,045	
9	0,12	0,06	
12	0,1	0,05	nach $11^1/_2$ Stunden dünnflüssiger Stuhl, Kadechol enthaltend.
15	Spur	0,24	

Die Ausscheidung war nach 15 Stunden beendet und hat für 0,85 g Campher 0,24 g, also mehr als ein Viertel, ergeben.

Der Verlust durch den Stuhlgang, sowie die bloß den gepaarten Campher berücksichtigende Bestimmung lassen den Wert als tief unter der Gesamtresorption liegend erscheinen.

4. Konrad F., Wie Versuch 2.

Harn nach Stdn.	Campher-glykuronsäure	Campher	
3	0,24	0,12	
6	0,12	0,06	
9	deutliche Spur	Spur	nach 9 Stunden dünnflüssiger Stuhl, Kadechol enthaltend.
		0,18	

Im Harn ist über $^1/_5$ des im Klysma dargereichten Camphers erschienen.

5. Robert B., 6 Jahre alt, Pleuritis sicca.
   a) 4,5 g Kadechol im Klysma, enthaltend 0,765 g Campher.
      Im 24 stündigen Harn gefunden über 0,2 „ „
   b) Campheröl (10 %) im Klysma, enthaltend 0,765 „ „
      Im 24 stündigen Harn gefunden etwa 0,3 „ „

6. Karl P., 12 Jahre alt, Tbc. pulmonum.
   a) 4,5 g Kadechol im Klysma, enthaltend 0,765 g Campher.
      Im 24 stündigen Harn gefunden über 0,3 „ „
   b) Campheröl (10 %) im Klysma, enthaltend 0,765 „ „
      Im 24 stündigen Harn gefunden 0,3 „ „



Die Versuche 5. und 6. ergeben keinen wesentlichen Unterschied zwischen Kachedol und Campheröl hinsichtlich der Resorption. Dieselbe beträgt 35—40 %, wenn man von der anhepatischen Resorption absieht.

X. Die Resorption von Chloralhydratklysmen, gemessen am Gehalt des Harns an Urochloralsäure.

Die Ausscheidung des Chloralhydrats erfolgt nach Reduktion zu Trichloräthylalkohol und Paarung mit Glykuronsäure als Urochloralsäure. 4—6 Stunden nach interner Einverleibung treten auch geringe Mengen Chloralhydrat in den Harn über [*Neuberg*[1])].

Die spezifische Drehung der Urochloralsäure $(\alpha)_D = -69{,}6^0$
„ „ „ „ Dextrose $(\alpha)_D = +52{,}8^0$.

Die Urochloralsäure bestimmt man polarimetrisch, indem man die für Dextrose gefundene Drehungszahl mit $^3/_4$ multipliziert. Chloralhydrat : Urochloralsäure = 165 : 325 (nach den Molekulgewichten). Der Wert für Chloralhydrat ist halb so groß wie für Urochloralsäure.

1. Jakob, L., $2^1/_2$ Monate alt, Pylorospasmus, Inanition nach der Ramstedtschen Operation.

Klysma: 0,3 g Chloralhydrat in Mixt gummosa. Geringe Schlafwirkung.
Innerhalb 18 Stunden im Harn 0,02 g Chloralhydrat,
„ 24 „ „ „ 0,03 „ „ .

Nach 24 Stunden erscheint nur der 10. Teil der dargereichten Menge im Harn als Glykuronsäurepaarung.

Tags darauf Klysma: 0,5 g Chloralhydrat ebenso, deutlichere Schlafwirkung.

Innerhalb $13^1/_2$ Stunden 0,08 g Chloralhydrat, also etwa der 6. Teil im Harn gefunden.

Zusammenfassung.

1. Läßt man einem medikamentösen Mikroklysma nach einem gegebenen Zeitintervall eine sorgfältige Darmauswaschung folgen, dann kann man durch Analyse des Spülwassers die beiläufige Resorptionsgröße des verabfolgten Medikamentes berechnen. Wenn auch der absolute Wert dem Fehler ungenügender Auswaschung unterworfen ist, so sind doch verläßliche Vergleichswerte in bezug auf die Verweildauer des Klysmas und in bezug auf das Verhalten verschiedener chemischer Substanzen zu erzielen.

2. Die Halogensalze des Natriums verhalten sich in isotonischer Lösung und äquimolekularen Dosen, so, wie es bereits aus Tierver-

[1]) „Der Harn etc.“ Springer, I. Bd., S. 458, 814. — Ebenso *Thierfelder*, Zeitschr. f. physik. Chem. **164**. 1866.



suchen mit Darmschlingen bekannt ist. ClNa wird rascher als BrNa und dieses wieder rascher als JNa resorbiert.

3. Kombiniert man die Halogensalze durch Mischung isotonischer Lösung von JNa, BrNa und ClNa, dann erfolgt die Resorption beiläufig nach dem Äquivalentgewicht.

BrNa und JNa stören einander in der Resorption nicht; es scheint, daß ClNa die Resorption des BrNa beeinträchtigt, die des JNa unbeeinflußt läßt.

4. Natrium salicylicum wird langsamer als die Halogensalze des Natriums resorbiert.

5. Chloralhydrat verhält sich beiläufig wie Natrium salicylicum; es genügt bereits die Resorption von einem Drittel der verabfolgten Dosis, um die Beruhigung einzuleiten.

6. Bei Campher- und Chloralhydratklysmen erscheint nur ein Bruchteil der verabfolgten Dosis im Harn als Glykuronsäurepaarling. Ein Schluß auf die Resorptionswerte läßt sich bei dieser Versuchsanordnung nicht ziehen, da ja nicht die ganze resorbierte Substanz den Pfortaderkreislauf passiert und in der Leber synthetisiert wird.



Über die Wirkung des Pilocarpins.

Von

Assistenzarzt Dr. **O. Platz.**

(Aus der Med. Klinik des Krankenhauses Magdeburg-Sudenburg
[Direktor: Prof. Dr. *E. Schreiber*].)

(*Eingegangen am 7. Juli 1922.*)

Unsere vergleichenden Untersuchungen über die Wirkung des Atropins und Adrenalins haben gezeigt, daß die verschiedenartige Wirkung der Mittel bei subcutaner, intramuskulärer oder intravenöser Einverleibung entweder auf Resorptionsverschiedenheiten oder auf eine Zersetzung der Drogen in den Geweben des Körpers zurückzuführen ist und daß man daher, um diese auszuschließen, für die pharmakologische Prüfung des vegetativen Nervensystems nur die intravenöse Injektion benutzen wolle. In der Annahme, daß ähnliche Momente auch bei der Wirkung des Pilocarpins eine Rolle spielten, unternahm ich vergleichende Untersuchungen mit Pilocarpin bei subcutaner und intravenöser Darreichung. Bei meinen 30 Pilocarpinversuchen injizierte ich Dosen von 0,001—0,01 g. Beobachtet wurden Puls, Blutdruck, Atmung, Speichelabsonderung, Schweißsekretion und die Veränderungen des Zucker-, Kochsalz und Trockensubstanzgehaltes des Blutes (nach *Bang*), die Veränderung des Blutbildes und event. Glykosurie. (Tabelle I.)

Das Pilocarpin rief in allen Versuchen eine Pulsbeschleunigung hervor, wie sie die angeführten Beispiele zeigen. Dieselbe ließ sich sowohl bei der intravenösen als auch bei der subcutanen Injektion noch deutlich bei der Dosis von 0,001 g immer nachweisen. Bei der intravenösen Einspritzung erreichte die Pulsfrequenz in allen Fällen sofort nach der Injektion ihr Maximum, um sich bereits nach der 20. Minute dem Ausgangswert wieder zu nähern, während bei der subcutanen die Höchstzahl zwischen der 5. und 15. Minute und der Anfangswert nach der 40. Minute noch nicht wieder erreicht wurde. Die Steigerung der Pulsfrequenz betrug nach der intravenösen Injektion 10—48 Schläge, nach der subcutanen 10—22 pro Minute. Während bei der intravenösen Einspritzung die stärkste Pulssteigerung bei den höheren Dosen erreicht wurde, konnte dieser



Parallelismus bei der subcutanen nicht festgestellt werden. *Eppinger* und *Heß* fanden bei subcutaner Einverleibung nie eine Wirkung des Pilocarpins auf die Pulsfrequenz, während *Bauer* nach derselben meist eine Pulsbeschleunigung, nie aber eine Pulsverlangsamung beobachtete; *Barlocco* will die letztere bei seinen Vagotonikern gesehen haben. Meine Beobachtungen stimmen nur mit denen von *Bauer* überein. (Tabelle II.)

Aus den angeführten Beispielen, und zwar bis zu Dosen von 0,002 intravenös und 0,0025 subcutan abwärts, sehen wir, daß das Pilocarpin stets eine Blutdruckerniedrigung hervorruft. Dieselbe erreichte bei der intravenösen Einspritzung den tiefsten Stand entweder sofort oder spätestens nach 5 Minuten, bei der subcutanen dagegen nach 10—20 Minuten. In beiden Fällen betrug sie 10 bis 15 mm Hg. Nach *Bauer* soll das Pilocarpin bei subcutaner Injektion eine Neigung zur Blutdrucksteigerung bewirken, während es nach *Barlocco* in Dosen von 0,01 subcutan bei Vagotonikern den Blutdruck herabsetzt.

Ein Vergleich der beiden letzten Versuchsreihen zeigt, daß sich die Wirkung des Mittels auf den Puls bei beiden Anwendungsarten noch bei geringeren Dosen nachweisen läßt als diejenige auf den Blutdruck. Die Resorptionsverhältnisse spielen beim Pilocarpin keine so erhebliche Rolle wie bei dem Adrenalin; immerhin treten natürlich die Pulssteigerung und die Blutdruckerniedrigung schneller ein bei der intravenösen, auch steigt die Pulszahl höher und geht schneller zur Norm zurück. Beachtenswert ist, daß bei der intravenösen Einspritzung die Wirkung auf die Pulszahl der Größe der Dosis entspricht, nicht aber bei der subcutanen.

Was die Atemfrequenzveränderung nach Pilocarpin anlangt, so fand ich bei meinen Untersuchungen bald eine geringe Vermehrung, bald eine Verminderung. Irgendeine Gesetzmäßigkeit konnte ich nicht finden. Der Atemfrequenzveränderung wird auch in der Literatur keine besondere Wichtigkeit zugeschrieben. (Tabelle III.)

In meinen Versuchen rief sowohl die intravenöse als auch die subcutane Einspritzung stets eine Steigerung des Blutzuckergehaltes hervor; selbst bei der geringsten von mir angewandten Dosis von 0,001 g war die Vermehrung deutlich. Sie schwankte bei der intravenösen Einspritzung zwischen 0,011 und 0,131 $^0/_0$, bei der subcutanen zwischen 0,010 und 0,039 $^0/_0$. Sie erreichte ihre Höhe bei der intravenösen Injektion spätestens nach 5 Minuten, um bereits nach 10 Minuten sich ihrem Ausgangspunkt wieder zu nähern, bei der subcutanen war infolge der langsamen Resorption die Höhe zwischen 15 und 30 Minuten (meist nach 15) und der Anfangswert nach 45 Minuten annähernd wieder erreicht. Weder bei der intravenösen noch bei

Tabelle I. Wirkung des *Pilocarpins* auf die *Pulsfrequenz.*

Fall	Name	Alter Jahre	Diagnose	Intravenöse Injektion Dosis g	vor Injektion	nach Injektion in Minuten sofort	5	10	15	20	Subcutane Injektion Dosis g	vor Injektion	nach Injektion in Minuten sofort	5	10	15	20	30	40
1	Frieda Br.	30	Imbecillität	0,001	132	145	112	116	121	124	0,001	104	—	124	116	120	112	—	108
2	Charlotte W.	25	Thyreotoxikose	0,002	99	117	83	86	88	90	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	Frieda Z.	31	Lues cerebri	0,0025	69	80	72	64	62	70	0,0025	56	—	60	62	66	64	64	62
4	Hrau H.	30	Dementia praecox	0,005	76	90	104	124	102	96	0,005	80	80	100	90	96	98	94	92
5	Frau L.	34	Agitierte Melancholie	0,01	84	132	104	102	96	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	Frau S.	53	Adipositas	—	—	—	—	—	—	—	0,01	90	96	100	106	104	102	103	103 100 n. 60 M

Tabelle II. Wirkung des *Pilocarpins* auf den *Blutdruck.*

Fall	Name	Alter Jahre	Diagnose	Intravenöse Injektion Dosis g	vor Injektion	nach Injektion in Minuten sofort	5	10	15	20	30	Subcutane Injektion Dosis g	vor Injektion	nach Injektion in Minuten 5	10	20	30	40	50
1	Frieda Br.	30	Imbecillität	0,001	100	100	100	100	100	100	100	0,001	100	100	100	100	100	100	—
2	Charlotte W.	25	Thyreotoxikose	0,002	125	125	115	120	123	120	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	Frieda Z.	31	Lues cerebri	0,0025	120	85	100	110	115	120	—	0,0025	100	90	85	95	100	100	—
4	Frau G.	27	Gravidität, Suicidversuch	0,005	125	115	105	110	120	125	—	0,005	120	110	108	108	110	115	115
5	Frau L.	34	Agitierte Melancholie	0,01	125	100	110	120	125	125	—	0,01	120	115	115	110	120	118	120

Tabelle III. Wirkung des *Pilocarpins* auf den *Blutzuckergehalt.*

Fall	Name	Alter Jahre	Diagnose	Intravenöse Injektion Dosis g	vor Injektion	nach Inj. i. Min. 5	10	Steigerung	Subcutane Injektion Dosis g	vor Injektion	nach Injektion in Min. 15	30	45	Steigerung
1	Elisabeth S.	27	Epilepsie	0,001	0,174	0,305	0,201	+ 0,131	0,001	0,103	0,142	0,104	0,074	+ 0,039
2	Frieda Br.	30	Imbecillität	0,001	0,144	0,200	0,144	+ 0,056	0,001	0,101	0,132	0,121	0,102	+ 0,031
3	Frieda Z.	36	Lues cerebri	0,0025	0,078	0,132	0,108	+ 0,054	0,0025	0,107	0,117	0,107	0,107	+ 0,010
4	Gertrud Z.	18	Lues hered.	0,0025	0,064	0,127	0,080	+ 0,063	0,0025	0,059	0,072	0,052	0,054	+ 0,013
5	Frau Sch.	27	Lues Neurasthenie	0,005	0,051	0,106	0,074	– 0,055	0,005	0,051	0,088	0,062	0,050	+ 0,137
6	Frau S.	42	Erregungszustand	0,01	0,052	0,092	0,065	+ 0,040	0,01	0,068	0,099	0,102	0,071	+ 0,034

der subcutanen Darreichung konnte ein Parallismus zwischen der verabreichten Dosis und der Höhe des Blutzuckeranstieges festgestellt werden. Meine Versuche bestätigen die Befunde von *Bornstein* und *Vogel*, die bei Hunden und Kaninchen durch intravenöse Pilocarpineinspritzungen Hyperglykämie hervorriefen. Dagegen fand *Guygan* nach Pilocarpin keine Erhöhung des Blutzuckergehaltes.

Die Schwankungen des Blutkochsalzgehaltes sind, wie die vorstehenden Zahlen zeigen, bei beiden Anwendungsweisen sehr gering und liegen innerhalb des Bereiches der Fehlerquellen der Bestimmungsmethode. Der Kochsalzgehalt wurde in 26 Fällen (nach *Bang*), und zwar 13 mal nach subcutaner und 13 mal nach intravenöser Injektion untersucht. Bei letzterer stieg er in 6 Fällen um 0,01—0,03 %, in 7 Fällen fiel er um 0,03—0,09 %. Bei der subcutanen stieg er nur in 1 Fall um 0,03, in den 12 anderen Fällen fiel er um 0,04—0,12 %. Die Kochsalzveränderungen zeigen also kein charakteristisches Verhalten. Ein Parallelismus zwischen der Menge des Schweißes oder Speichels bestand nicht, wie man vielleicht hätte erwarten können. In der mir zur Verfügung stehenden Literatur fand ich keine Mitteilung über das Verhalten des Blutkochsalzes nach Pilocarpin. (Tabelle IV.)

In allen meinen Versuchen fand ich eine Vermehrung der Bluttrockensubstanz nach Pilocarpin. Dieselbe erreichte ihre Höhe bei der intravenösen Einspritzung sofort und war bereits nach 10 Minuten zum Ausgangswert herabgesunken; sie schwankte dabei zwischen 2,1 und 3,9 %. Nach der subcutanen Einverleibung wurde die Höhe mit Ausnahme eines Falles, bei dem sie erst nach 20 Minuten erreicht wurde, stets nach 15 Minuten beobachtet, nach $^3/_4$ Stunden war sie auf den Anfangswert zurückgesunken: sie schwankte zwischen 2,6—2,7 %. Die Vermehrung der Trockensubstanz nahm aber bei beiden Anwendungsweisen nicht mit der Dosis zu. Auch bestand kein Parallelismus zwischen der Menge des Speichels oder Schweißes, ebensowenig zwischen der Vermehrung des Blutzuckers und der Trockensubstanz.

Die Vermehrung der Trockensubstanz beruht zweifellos auf Bluteindickung. *Bornstein* und *Vogel* fanden bei ihren Versuchen eine Vermehrung des relativen Hämoglobingehaltes, der roten Blutkörperchen und des Eiweißgehaltes des Serums. Sie führen diese Vermehrung mit Recht auf eine Wasserverschiebung innerhalb der Körpers und nur zu einem kleinen Teil auf Wasserverlust durch vermehrte Exkretion, Sekretion und Perspiratio insensibilis zurück. (Tabelle V.)

Wie die Beispiele zeigen, fand sich in allen Fällen eine Vermehrung der roten Blutkörperchen. Dieselbe schwankte zwischen 80 bis 90 000.



Ein Parallelismus mit der verabreichten Dosis konnte nicht festgestellt werden. Auch *Bornstein* und *Vogel* fanden bei Hunden eine Vermehrung der roten Blutkörperchen.

Die Gesamtzahl der Leukocyten wurde in 16 Fällen nach intravenöser und in 14 Fällen nach subcutaner Injektion bestimmt, und zwar stets am ersten Tage nach der intravenösen und 24 Stunden später bei demselben Patienten mit derselben Dosis nach subcutaner.

Nach der intravenösen Injektion beobachtete ich in 10 Fällen eine Vermehrung der Leukocyten um 200—1300 und in 6 Fällen eine Verminderung um 300—800, nach der subcutan in 9 Fällen eine Vermehrung um 200—2200, in 3 Fällen eine Verminderung um 200 bis 600. Das Maximum, desgleichen das Minimum der Leukocytenzahl lag nach der intravenösen Applikation zwischen 5 und 15 Minuten, nach der subcutanen zwischen 15 und 25 Minuten. Eine Abhängigkeit der Veränderung der Leukocytenzahl von der verabreichten Pilocarpindosis konnte ich nicht feststellen. *Harvey* fand nach Pilocarpin eine Leukocytose, die er auf Kontraktion der glatten Muskelfasern der Milz zurückführt, denn nach Abbinden der Milzgefäße bleibt die Leukocytose aus. Auch *Schenk* beobachtete nach subcutaner Injektion eine starke Vermehrung der weißen Blutkörperchen durch Lymphocytenzunahme. *Caro*, *Horbazcewski*, *Rieder* und *Wilkinson* sehen im Pilocarpin ein Leukocytotonicum. *Frey* fand nach Policarpin subcutan keine nennenswerten Schwankungen im Blutbild und weist darauf hin, daß diese Frage noch mittels intravenöser Injektion nachgeprüft werden müßte. Allen den genannten Autoren, die von Pilocarpin als von einem Leukocytose erregenden Mittel sprechen, kann ich nicht zustimmen, denn aus meinen Versuchen geht keine einheitliche Wirkung desselben im Sinne einer Vermehrung der weißen Blutkörperchen hervor.

Die neutrophilen Zellen fand ich nach der intravenösen Injektion in 10 Fällen um 2—14% vermindert, in 2 Fällen um 5 resp. 15% vermehrt (Lues cerebri, Neurasthenie), bei der subcutanen in 9 Fällen um 2—14% vermindert und in 3 um 3—10% vermehrt (Neurasth., Hyst., Dem. praec.). Der Zeitpunkt des Maximums resp. Minimums der Zahl der Neutrophilen ist gleich demjenigen der Leukocytenzahl überhaupt.

Die Eosinophilen waren nach der intravenösen Injektion in 10 Fällen um 1—5% vermehrt und in 2 um 1 und 2% vermindert (Dem. sen., Lues cerebri), bei der subcutanen in 10 Fällen um 1 bis 4% vermehrt und in 2 um 1% vermindert (Neurasth. und Lues cerebri). Die Fälle, bei denen nach der subcutanen Einspritzung eine Verminderung beobachtet wurde, hatten bei der intravenösen eine Vermehrung und umgekehrt.

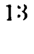




Tabelle IV. Veränderung der *Bluttrockensubstanz* durch *Pilocarpin*

Fall	Name	Alter	Diagnose	Intravenöse Injektion					Subcutane Injektion					
				Dosis	vor Injektion	nach Inj. i. Min.		Veränderung	Dosis	vor Injektion	nach Injektion in Min.			Veränderung
		Jahre		g		5	10		g		15	30	45	
1	Elisabeth S. .	27	Epilepsie	0,001	19,8	22,8	20,2	+ 3,0	0,001	20,8	22,4	22,2	21,0	+ 1,6
2	Frieda Br. . .	30	Imbecillität . . .	0,001	20,1	24,0	21,2	+ 3,9	0,001	21,2	23,9	22,9	22,3	+ 2,7
3	Frieda Z. . .	36	Lues cerebri . .	0,0025	21,7	24,1	22,8	+ 2,4	0,0025	22,1	23,0	22,7	22,1	+ 2,0
4	Gertrud Z. . .	18	Lues hered. . . .	0,0025	21,8	23,9	22,0	+ 2,1	0,0025	22,1	23,0	23,2	22,7	+ 1,9
5	Frau Sch. . .	28	Lues Neurasthenie	0,005	20,5	23,4	23,0	+ 2,9	0,005	21,1	22,9	23,1	23,0	+ 2,0
6	Frau S. . . .	42	Erregungszustand	0,01	21,8	24,5	21,3	+ 2,7	0,01	22,0	24,0	22,4	22,5	+ 2,0

Tabelle V. Einfluß des *Pilocarpins* auf das *Blutbild.*

Fall	Name	Alter in Jahren	Diagnose		Intravenöse Injektion					Subcutane Injektion				
					Dosis	vor Injektion	nach Inj. i. Min.		Veränderung	Dosis	vor Injektion	nach Inj. i. Min.		Veränderung
					g		5	15		g		15	25	
1	Elisabeth S.	37	Epilepsie .	1. Erythrocyten .	0,001	5 120 000	5 600 000		+ 480 000	0,001	5 150 000	5 530 000		+ 380 000
				2. Leukocyten .		7 500	8 000	7 200	+ 500		7 600	7 200	7 000	− 600
				a) Neutrophile .		65 %	79 %	80 %			67 %	77 %	68 %	
				b) Eosinophile .		4 %	4 %	1 %			2 %	4 %	1 %	
				c) Lymphocyten		22 %	11 %	13 %			27 %	15 %	29 %	
				d) Mononucleäre		1 %	5 %	6 %			3 %	4 %	2 %	
				e) Mastzellen .		—	1 %	—			1 %	—	—	
2	Frieda Br.	30	Imbecillität	1. Erythrocyten .	0,001	4 620 000	5 410 000		+ 790 000	0,001	4 720 000	4 800 000		+ 80 000
				2. Leukocyten .		11 200	10 800	10 900	− 400		12 200	12 000	12 400	+ 200
				a) Neutrophile .		67 %	71 %	79 %			81 %	84 %	81 %	
				b) Eosinophile .		1 %	3 %	1 %			1 %	2 %	2 %	
				c) Lymphocyten		29 %	25 %	18 %			16 %	10 %	16 %	
				d) Mononucleäre		3 %	1 %	2 %			2 %	4 %	1 %	
				e) Mastzellen .		—	—	—			—	—	—	

3	Frieda Z. .	36	Lues cerebri	1. Erythrocyten .	0,0025	5010000	4980000		+ 30000	0,0025	4950000	5190000		+ 140000
				2. Leukocyten .		9000	8200	8800	– 800		8900	8800	9100	+ 200
				a) Neutrophile .		71 %	67 %	72 %			65 %	63 %	64 %	
				b) Eosinophile .		3 %	3 %	5 %			3 %	2 %	7 %	
				c) Lymphocyten		23 %	24 %	17 %			27 %	28 %	25 %	
				d) Mononucleäre		3 %	6 %	6 %			5 %	7 %	4 %	
				e) Mastzellen .		—	—	—			—	—	—	
4	Gertrud Z.	18	Lues hered.	1. Erythrocyten .	0,0025	5000000	5120000		+ 120000	0,0025	4410000	4590000		+ 180000
				2 Leukocyten .		6600	6000	6300	– 600		6300	6200	6400	– 200
				a) Neutrophile .		68 %	65 %	68 %			64 %	64 %	64 %	
				b) Eosinophile .		1 %	5 %	2 %			2 %	4 %	3 %	
				c) Lymphocyten		26 %	25 %	25 %			27 %	23 %	24 %	
				d) Mononucleäre		4 %	3 %	4 %			2 %	9 %	2 %	
				e) Mastzellen .		—	—	—			—	—	—	
5	Frau Sch. .	27	Lues Neurasthenie	1. Erythrocyten .	0,005	4210000	4480000		+ 270000	0,005	4290000	4820000		+ 530000
				2. Leukocyten .		7500	7300	7500	– 200		8800	9900	9500	+ 1100
				a) Neutrophile .		63 %	59 %	64 %			73 %	69 %	70 %	
				b) Eosinophile .		5 %	6 %	3 %			2 %	3 %	3 %	
				c) Lymphocyten		28 %	24 %	29 %			20 %	25 %	20 %	
				d) Mononucleäre		4 %	1 %	3 %			4 %	3 %	6 %	
				e) Mastzellen .		—	—	1 %			1 %	—	1 %	
6	Frau S. . .	42	Erregungszustand	1. Erythrocyten .	0,01	4460000	5120000		+ 460000	0,01	5100000	5310000		+ 210000
				2. Leukocyten .		9700	9400	9600	– 300		6800	7900	7000	+ 1100
				a) Neutrophile .		65 %	53 %	68 %			77 %	69 %	65 %	
				b) Eosinophile .		1 %	4 %	2 %			2 %	3 %	1 %	
				c) Lymphocyten		31 %	37 %	28 %			17 %	25 %	26 %	
				d) Mononucleäre		3 %	2 %	2 %			4 %	3 %	8 %	
				c) Mastzellen .		—	—	—			—	—	—	



Falta, *Bertelli* und *Schweeger*, *Port* und *Brunow* beobachteten nach Pilocarpin stets eine Eosinophilie. *Wollenberg* spricht von einer geringen Eosinophilie bei genügender Anspruchsfähigkeit des eosinophilen Systems. Nach *Frey* dagegen werden die Eosinophilen kaum durch Pilocarpin beeinflußt, denn Differenzen von 3 % liegen innerhalb der Fehlergrenzen. *Schenk* fand keine Veränderung dieser Zellart. *Schwenker* und *Schlecht* kommen zu dem Schlusse: Pilocarpin und Physostigmin haben entweder keine nennenswerte Beeinflussung der Eosinophilen zur Folge oder sie führen zur Abnahme bzw. zum völligen Verschwinden derselben. Aus meinen eigenen Untersuchungen ziehe ich den Schluß, daß das Pilocarpin subcutan wie intravenös in den meisten Fällen nur eine geringe Vermehrung dieser Zellen bewirkt, in vereinzelten Fällen jedoch auch eine unerhebliche Verringerung hervorrufen kann. Ich stimme dabei mit *Frey* überein, daß die Differenzen der Zahlen so gering sind, daß sie kaum das Bereich der Fehlerquellen übersteigen.

Die Lymphocyten erfuhren bei der intravenösen Injektion in 9 Fällen eine Vermehrung um 1—17 %, in 3 Fällen eine Verminderung um 1—11 % (Dem. sen., Lues. her., Hyst.); bei der subcutanen in 9 Fällen eine Vermehrung um 1—10 %, in 3 Fällen eine Verminderung von 1—12 % (Hyst., Lues her., Neurasth.). Beachtenswert scheint der Fall 1 der Tabelle VII (Epilepsie), bei welchem nach der intravenösen Einspritzung eine Verminderung um 11 %, bei der subcutanen eine solche von 12 % erreicht wurde.

Harvey, *Falta* und *Waldstein* fanden nach subcutaner Pilocarpineinspritzung eine Lymphocytose, während *Pechler*, *Aschenheim* und *Porus* keine konstante Wirkung auf die Lymphocyten feststellen konnten. *Frey* beobachtete bei Kaninchen und Meerschweinchen nach Pilocarpineinspritzungen einen raschen Anstieg der Lymphocyten, beim Menschen hingegen blieben dieselben in ihrem absoluten Wert unverändert. Nach *Schenk* beruht die Leukocytensteigerung in der ersten halben Stunde nach subcutaner Anwendung auf einer Lymphocytenvermehrung. Nach meinen Versuchen tritt nach Pilocarpin subcutan wie intravenös in den meisten Fällen (58 %) eine Vermehrung ein, welche die Fehlergrenze übersteigt, nicht unbeträchtliche Verminderung kommt jedoch auch vor (42 %).

Die Veränderungen in der Zahl der Mononucleären waren nach Pilocarpin derart gering, daß sie irgendwelche Schlüsse nicht zulassen. Der Ansicht *Friedbergs*, daß diese Zellen sich den Schwankungen der Polnucleären anschließen, kann ich nicht zustimmen.

Bei 30 Pilocarpinversuchen wurde auch die Speichelmenge sowie die Schweißsekretion kontrolliert. Einen Schweißausbruch beobachtete ich nur 2mal, und zwar bei einer Patientin, die 0,005 g Pilo-



carpin intravenös, und bei einer anderen, die 0,01 g subcutan erhalten hatte. Nach der intravenösen Einspritzung trat der Schweißausbruch 5 Minuten später auf und war nach $^{1}/_{4}$ Stunde beendet, nach der subcutanen etwa nach 15 Minuten und dauerte bis zu 40 Minuten. Rötung des Gesichtes ohne Schweißausbruch fand ich bei allen Versuchen bis zu Dosen von 0,0025 g intravenös wie subcutan, bei den geringeren Dosen wurde sie nicht beobachtet.

Die Speichelmengen schwankten zwischen 10 und 120 ccm. Eine Abhängigkeit von der Dosis konnte ich nicht feststellen; auch war die Speichelmenge bei der subcutanen und der intravenösen Einspritzung gleich groß. Die Sekretion begann bei der intravenösen Einverleibung nach 2—10 Minuten und hielt bis zu 30 Minuten an, während sie nach der subcutanen etwa 10—15 Minuten später begann und meist nach einer Stunde noch bestand.

Nach *Bauer* ist die Salivation eine häufigere Erscheinung nach Pilocarpin als die Schweißsekretion, was mit meinen Resultaten übereinstimmen würde. Dagegen habe ich die von *Bauer* zuweilen beobachtete Blässe der Haut nicht gesehen.

Glykosurie habe ich in keinem meiner Fälle beobachtet. Harndrang trat 3 mal, 2 mal nach subcutaner, 1 mal nach intravenöser auf, dagegen niemals schmerzhafter Blasentenesmus. Von 1 Patientin (Lues her.) wurde sowohl nach der intravenösen als auch nach der subcutanen Einverleibung über Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Herzklopfen geklagt.

Im allgemeinen wurde die intravenöse Injektion nach Pilocarpin genau so gut vertragen wie die subcutane. Am lästigsten war den Patienten die Speichel- und Schweißsekretion.

Zusammenfassung.

Pilocarpin bewirkt Pulsfrequenzerhöhung und Blutdruckerniedrigung. Die Zunahme der Pulszahl ist nach der intravenösen Anwendung stärker als nach der subcutanen.

Die Atemfrequenz zeigt keine charakteristischen Veränderungen nach Pilocarpineinspritzungen.

Stets erfolgte nach letzteren ein Blutzuckeranstieg, der nach intravenösen beträchtlicher ist als nach subcutanen.

Die Veränderungen des Kochsalzgehaltes im Blut liegen innerhalb der Fehlergrenzen.

Die Bluttrockensubstanz nahm nach Pilocarpin zu, und zwar am stärksten nach den intravenösen Einspritzungen. Ein Parallelismus zwischen Zunahme des Blutzuckers und der Trockensubstanz konnte nicht festgestellt werden.

Beide Injektionsarten riefen eine geringe Vermehrung der Erythrocyten hervor.

Die Gesamtzahl der Leukocyten war bald vermehrt, besonders nach der subcutanen Einspritzung, bald vermindert.

Die Neutrophilen zeigten meist eine mäßige Abnahme, die Eosinophilen eine Zunahme, die aber noch innerhalb der Fehlergrenzen liegt, die Lymphocyten einen mäßigen Anstieg.

Pilocarpin bewirkt häufiger eine verstärkte Speichel- als Schweißsekretion.

Bei der verschiedenen Wirkung der subcutanen Pilocarpineinspritzung gegenüber der intravenösen dürften wahrscheinlich Resorptionsverschiedenheiten eine Rolle spielen, jedoch nicht in so ausgesprochener Weise wie ich das beim Adrenalin und Atropin nachweisen konnte.

Pilocarpin wird vom Menschen intravenös ebensogut vertragen wie subcutan.

Anhang.

Da ich in meinen Arbeiten über die Wirkung des Atropins, Adrenalins und Pilocarpins (wenn auch bei diesem in nicht so ausgesprochenem Maße) nachweisen konnte, daß bei der sukcutanen Applikationsart der Effekt oft ein anderer ist als bei der intravenösen, was auch *Csépai* und *Sanguinetti* hinsichtlich des Adrenalins betont haben, stehe ich auf dem Standpunkt, daß man zur pharmakologischen Prüfung des vegetativen Nervensystems nur die intravenöse Injektion dieser Mittel benutzen sollte. Die schwierige Frage der Dosierung habe ich bereits in meinen Arbeiten gestreift, werde aber in einer folgenden Mitteilung noch ausführlicher darauf zurückkommen.

Literaturverzeichnis.

Aschenheim und *Porus:* Monatsschr. f. Kinderheilk. **10**, 503. 1914. — *Bauer:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**, 39. — *Barlocco:* Riforma med. Jg. 36, Nr. 44, S. 997. 1920. — *Bornstein* und *Vogel:* Biochem. Zeitschr. **118**, 1. 1921. — *Caro* nach *Wollenberg.* — *Eppinger* und *Heß:* Zeitschr. f. klin. Med. **67** u. **68**. 1910. — Die Vagotonie. Berlin 1910. — *Falta, Bertelli* und *Schweeger:* Zeitschr. f. klin. Med. **71**. 1910. — *Frey:* Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **2**, 38 u. 50. 1913. — *Friedberg:* Monatsschr. f. Kinderheilk. **18**, 432. 1920 — *Harvey:* Journ. of physiol **35**, 115. 1907. — *Horbazcewski* nach *Wollenberg.* — *Mac Guygan:* Journ. of pharmacol. a. exp. therap. 407. 1916. — *Pechler* nach *Wollenberg.* — *Platz:* Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **28**, H. 1, S. 81 u. ff. — *Port* und *Bruno:* Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **76**, H. 3/4, S. 239. 1914. — *Rieder* nach *Wollenberg.* — *Schenk:* Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 43, S. 1192. — *Schwenker* und *Schlecht:* Zeitschr. f. klin. Med. **76**, 77. 1912. — *Waldstein* nach *Wollenberg.* — *Wilkinson* nach *Wollenberg.* — *Wollenberg:* Zeitschr. f. klin. Med. **92**, 249. 1921.



Über Echinokokken-Anaphylaxie.

Von

Primararzt Dr. **Johann Hugo Botteri.**

Direktor des Landeskrankenhauses in Sibenik (Sebenico) SHS.

(Eingegangen am 7. Juli 1922.)

Die Echinokokkenkrankheit ist eine in Dalmatien weitverbreitete Invasionskrankheit. In den letzten 20 Jahren haben wir im hiesigen Landesspitale 262 Echinokokkuskranke auf ca. 40000 gesamter Patientenzahl aufgenommen. Weibliche Personen erkranken etwas öfter als männliche (4 : 3), und zwar wird am meisten das Alter zwischen 20—40 Jahren befallen. Die Lokalisation ist ca. 60% in der Leber, 14% in den Lungen, 7% in der Milz, 7% im Peritoneum, die übrigen Prozente sind in den anderen Organen verteilt. Eine Multiplizität der Echinokokkuscysten in der Leber haben wir in 20% der Fälle beobachten können.

Ähnliche Statistiken liefern auch die anderen Spitäler Dalmatiens.

Parallel damit geht die Infektion des Schlachtviehs. Die Rinder, welche zum großen Teil aus Bosnien kommen, sind von 50—90% infiziert, und zwar am meisten im Herbst und Winter, am wenigsten im Frühjahr und Sommer. Es hängt diese Schwankung der Morbidität vielleicht mit der häufigeren Infektionsgelegenheit im Frühjahr, wo das Gras beim schnellen Emporwachsen die Parasiteneier in die Höhe treibt, zusammen. Natürlich wird die Infektion beim Schlachten erst nach 6—9 Monaten manifest, wenn die Blasen eine bemerkbare Größe erreicht haben. Die Lokalisation derselben ist überwiegend in den Lungen, und zwar fast immer multipel, weniger oft in der Leber. Beim Schafe sind die Verhältnisse ähnlich. Von Ziegen und Schweinen finden wir hingegen höchstens nur 10% infiziert.

Wegen Mangel an wirksamen inneren Medikamenten sind wir auf die chirurgische Therapie angewiesen. Die Technik derselben hat in den letzten Jahren, besonders nach Einführung der präventiven Formolisierung nach Entleerung der Cysten, große Fortschritte gemacht, ist aber sicher noch lange nicht die ideale Behandlung einer solchen Affektion. Die primäre Vernähung und Versenkung der Cyste eventuell mit Capitonnage derselben gelingt in der Minderzahl der Fälle. Die meisten hingegen sind den Gefahren einer lang-



wierigen, sekundären Eiterung eventuell mit Gallenfluß aus der marsupialisierten Cyste ausgesetzt. Man muß bedenken, daß man noch immer ca. 15% der marsupialisierten Echinokokkuskranken an der monatelangen Eiterung erschöpft zugrunde gehen sieht. Je größer die Cyste, desto ausgiebiger und länger ist die Eiterung.

Die einzige mögliche Verbesserung der Prognose wäre demnach eine frühzeitige Diagnose, wenn die Cyste noch relativ klein ist. Erstens gelingt bei solchen kleinen Cysten die primäre Reduktion viel leichter und zweitens ist die sekundäre Eiterung nach einer eventuell nötigen Marsupialisation eine viel geringere und kürzere und die Prognose somit eine viel günstigere.

Eine frühzeitige Diagnose ist bei den Lungencysten mit Hilfe der Radioskopie leicht, bei den Cysten in den anderen Organen dagegen nicht. Eine Probepunktion ist auf alle Fälle streng untersagt, denn abgesehen von der möglichen Keimaussäung (*Greffes*) in die durchstoßenen serösen Höhlen, ist nie die Gefahr eines selbst tödlichen anaphylaktischen Choks auszuschließen. Klassisch bleibt der Fall von *Dévé*, wo eine junge Person wenige Stunden nach der Operation einem Chok erlag, welcher auf eine Sensibilisierung infolge einer 26 Tage vor der Operation ausgeführten Probepunktion zurückzuführen war. Erst kürzlich (30. XI. 1921) wurde im Verein der Ärzte in Halle a. S. ein Fall von *Beneke* mitgeteilt, bei welchem ein tödlicher Chok nach einer Laparotomie als Folge einer vor Jahren erfolgten Sensibilisierung durch eine spontan geplatzte Echinokokkuscyste eingetreten ist.

Dem Bedürfnisse einer frühzeitigen Diagnose entspringen viele serologische Reaktionen.

Die Präcipitinreaktion gab in den Händen *Weinbergs* gute Resultate. Sie ist aber doch nur in 35% der Fälle positiv.

Die Meiostagminreaktion von *Ascoli* ist sehr inkonstant. Die *Abderhalden*sche Reaktion gab befriedigende Resultate, ist aber sehr umständlich und heikel.

Die Komplementbindungsmethode von *Bordet-Gengou* wurde von *Ghedini-Weinberg* für die Echinokokkose bearbeitet, sie ist eine der konstantesten, indem sie 82% positive Resultate liefert, muß aber unbedingt einem gut eingerichteten Laboratorium genau wie die *Wassermann*sche Reaktion überlassen werden. Es sind vor kurzem (Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 36) sehr gute Berichte über dieselbe von der serologischen Abteilung des Instituts „Robert Koch" veröffentlicht worden.

Die Eosinophilie ist wenig konstant und dabei nicht spezifisch.

Experimentell wurde die Echinokokkenanaphylaxie von *Weinberg* und *Ciuca* beim Meerschweinchen geprüft. Es gelang diesen Autoren,



sowohl die aktive wie die passive Sensibilisierung regelmäßig zu erzeugen. Die Intracutanreaktion wurde von französischen und italienischen Autoren versucht und geübt (*Boidin*, *Laroche*, *Casoni*), aber bis jetzt gar nicht oder nur höchstens sehr oberflächlich wissenschaftlich bearbeitet. Nur einmal erwähnt *Fontano*, einen Menschen aktiv sensibilisiert zu haben. Die passive Übertragung der Allergie hat er nicht versucht und die Desensibilierung ist ihm nicht gelungen.

Der Inhalt der Echinokokkenblasen beim Menschen ist von leicht alkalischer Reaktion und enthält immer Eiweiß, manchmal in Spuren, oft aber in bedeutender Menge bis $2^0/_{00}$, ohne daß dabei die geringste Spur Vereiterung, etwa in Form leukocytärer Einwanderung, wahrzunehmen wäre.

Natürlich habe ich dabei nur die Cysten mit wasserklarem Inhalt und ohne Tochterblasen berücksichtigt, weil eben die Bildung der letzteren eine Art Selbstverteidigung des Parasiten gegen irgendeine äußere schädliche Einwirkung darstellt (*Dévé*) und weil damit eine Veränderung nicht nur der Blasenwand, sondern auch des primären Blaseninhaltes doch möglich wäre. Beim Rinde aber enthalten einige der jungen Blasen, welche sich in den Lungen entwickeln, eine Flüssigkeit, welche selbst mit den feinsten klinischen Eiweißproben (Sulfosalicylsäure) keine Spur von Trübung ergibt. Sie enthalten auch keine Albumosen, wohl aber Spuren Pepton und ziemlich viel lipoide Substanzen.

Entgegen der noch immer von vielen Lehrbüchern angeführten Annahme (*Mohr* und *Staehelin*), daß die Hydatidenflüssigkeit ein Toxin enthält (intoxication hydatique), habe ich mich bei vielen vorsichtig angestellten, quantitativ abgestuften Vorversuchen überzeugen können, daß dieselbe für den Menschen primär nicht toxisch ist. Normale Menschen reagieren weder auf intracutane, noch auf subcutane, noch auf endovenöse Einspritzung von steriler Echinokokkenflüssigkeit in keiner Weise. Es reagieren nur Echinokokkuskranke darauf. Wäre diese Reaktion eine Toxinüberempfindlichkeit, so müßte erstens mit wiederholten Impfungen eine antitoxische Immunität gelingen und zweitens wäre eine solche atypische Form der Toxinallergie (*Doerr*) passiv nicht zu übertragen. Nun geht aus meinen später erwähnten Versuchen hervor, daß bei der Echinokokkenanaphylaxie weder die erste noch die zweite Voraussetzung zutrifft.

Es handelt sich eben um eine Allergie gegen Eiweißantigene und nicht gegen Toxine.

Nach dem günstigen Ausfall dieser Vorversuche ging ich über, am Menschen zu experimentieren.

Die Berechtigung zu solchen Versuchen fand ich einerseits in der Harmlosigkeit einer Sensibilisierung gegen ein Antigen, mit dem der betreffende Organismus bei der relativen Seltenheit der Erkrankung höchstwahrscheinlich in seinem Leben nie in Berührung kommen wird, und andererseits, wenn auch einmal eine Invasion mit Parasiteneiern doch stattfinden sollte, könnte die Persistenz einer Sensibilisierung nie von Schaden, vielleicht sogar von Nutzen sein.

I. Aktive Anaphylaxie.

Es läßt sich beim Menschen ziemlich leicht eine Sensibilisierung gegen Echinokokkenflüssigkeit auf subcutanem Wege durch eine einmalige, relativ kleine Antigendosis (2—5 ccm), manchmal sogar durch wiederholte intracutane Impfungen von nur 0,10—0,20 Antigen erzeugen, während die Sensibilisierung auf endovenösem Wege schwer und nur mit wiederholten und größeren Dosen zu erreichen ist. In dieser Beziehung sind die Verhältnisse beim Menschen dieselben wie beim Meerschweinchen. *Weinberg* hat nämlich schon vor 9 Jahren festgestellt, daß beim genannten Tiere die Erzeugung der Echinokokkusanaphylaxie am besten auf subcutanem Wege, schlechter auf peritonealem Wege und am schlechtesten auf endovenösem Wege gelingt. Die Ursache kann die sein, daß bei der intravenösen Zufuhr das Antigen rasch und in starker Konzentration zu den Gewebszellen gelangt und ebenso rasch gebunden wird, während bei der subcutanen Applikationsmethode nur ein geringer Bruchteil des Antigens in langsamem Tempo ins Blut übertritt und auf diese Weise eine langsame, kontinuierliche, dafür aber um so wirksamere Sensibilisierung der in Betracht kommenden Gewebe bewirkt. Merkwürdig ist die Tatsache, daß die Höhe der bei diesen Experimenten an Meerschweinchen angewandten Sensibilisierungsdosen (bei einmaliger Injektion 2 g, bei wiederholten 0,25 g) genau mit denen, welche ich bei der Sensibilisierung des Menschen gegen dasselbe Antigen als nötig gefunden habe, übereinstimmen. Und doch ist der Mensch nicht weniger als 200 mal schwerer!

Einmal ist es mir gelungen, eine Patientin per os zu sensibilisieren und zwar durch Darreichung von 350 g sterilen Antigens auf 7 Tage verteilt. Ich habe das Antigen immer unmittelbar vor dem Essen gegeben, um die Einwirkung der Salzsäure womöglich auszuschalten. Natürlich ist in diesem Falle an kleine Läsionen oder an pathologische Durchlässigkeit der Magendarmwand zu denken.

Die Überempfindlichkeit habe ich mit intracutaner Impfung von 0,1—0,2 steriler Hydatidenflüssigkeit geprüft. Etwa 8—10 Tage nach der sensibilisierenden Einspritzung ist die intracutane Reaktion positiv in Form einer Rötung und Infiltration der Haut von der

Größe eines Fünfkronenstückes, währenddem vor der Sensibilisierung entweder gar keine Reaktion oder nur eine leicht entzündliche Papel von höchstens 1 cm Durchmesser auftritt.

Nun gelingt es sowohl mit der menschlichen eiweißhaltigen wie mit der tierischen eiweißfreien Hydatidenflüssigkeit (bei letzterer viel größere Mengen vorausgesetzt) den Menschen zu sensibilisieren in der Weise, daß er nach einer bestimmten Inkubationszeit eine positive Intracutanreaktion nicht nur bei Impfung mit eiweißhaltigem, sondern auch, obwohl viel schwächer und inkonstanter, bei Impfung mit eiweißfreiem Antigene aufweise.

Ohne die später besprochene Frage der Mitbeteiligung der lipoiden Substanzen an der Anaphylaxie zu berühren, wäre es wohl möglich, daß es sich beim eiweißfreien Rinderantigen um die Wirkung ganz minimaler Eiweißspuren handle, welche nicht mehr chemisch, sondern nur serologisch nachweisbar wären.

Eine physikalische Vorbedingung der Antigenfunktion ist die Wasserlöslichkeit Es ist daher die irreversible Koagulation durch Erhitzen (Kochen) stets mit einem Verlust des anaphylaktogenen Vermögens verknüpft. Durch einmaliges Aufkochen der Hydatidenflüssigkeit wird ihre anaphylaktogene Wirkung nicht abgeschwächt, wenn dabei das Eiweiß infolge der alkalischen Reaktion nicht ausfällt. Erst wenn man durch Essigsäurezusatz den optimalen Säuregrad erreicht und die Flüssigkeit vom ausgefällten Eiweiß befreit, wird die mit dem Filtrat bei anaphylaktischen Individuen angestellte Intracutanreaktion stark abgeschwächt, ja ganz aufgehoben.

Die Intracutanreaktion ist bei echinokokkuskranken Menschen eine imposante. Ich pflege sie an der Volarseite des Unterarmes in der Weise anzustellen, daß ich mit einer sehr feinen Kanüle streng intracutan 0,10—0,20 Echinokokkusblaseninhalt unter Bildung einer weißen Quaddel einspritze. Ich nehme immer ausschließlich menschliche konservierte Hydatidenflüssigkeit, weil tierische zu inkonstant ist. Ich suche womöglich eine solche Flüssigkeit anzuwenden, deren Eiweißgehalt um 1 ‰ liegt, weil sich mir eine solche Konzentration eben als die optimale erwies. Sie wird bei der Operation in sterile Gefäße aufgefangen, zentrifugiert, das Sediment nicht nur auf Sterilität sondern auch auf etwa eingewanderte Leukocyten (bei Schädigung der Echinokokkusmembran) geprüft und mit 0,5 % Karbol- oder noch besser 2 % Chloroformzusatz aufgehoben.

Ich ziehe letzteres vor, weil das Chloroform einen Teil der lipoiden Substanzen in sich aufnimmt und mir dann die Reaktion reiner erscheint.

Selbstverständlich muß die Hydatidenflüssigkeit wasserklar sein. Eine gelbe Farbe derselben verrät Galleinfiltration durch eine nicht

mehr intakte Membran und ist darum eine Flüssigkeit als nicht einwandfreies Antigen zu verwerfen. Tochterblasenbildung ist als defensiver Vorgang der Cyste gegen äußere Schädlichkeiten aufzufassen und weil eben ein solcher aktiver Vorgang leicht Veränderungen auch der primären Hydatidenflüssigkeit setzen könnte, ist eine solche als Antigen nicht zu gebrauchen.

Am Tage nach der Impfung findet man eine manchmal handtellergroße Rötung und Schwellung der Haut an der Impfstelle und zugleich ein subcutanes entzündliches Ödem, welches manchmal die ganze Volarseite des Unterarmes, ja sogar den ganzen Umfang desselben einnimmt. Die Haut fühlt sich heiß an. Dieses Ödem ist oft nach 48 Stunden noch größer, die Rötung hingegen etwas blässer. Die ganze Reaktion klingt meistens am vierten Tage vollständig ab. Die Rötung allein ist nicht als positive Reaktion zu deuten. Nur eine Hautinfiltration von mindestens 5—6 cm Durchmesser, besonders aber ein gleichzeitiges subcutanes Ödem ist als positive Reaktion aufzufassen. Ich muß hier bemerken, daß dieses in erster Linie charakteristische Ödem manchmal bei kachektischen Patienten wenig ausgesprochen ist. Man muß in solchen Fällen eine dicke Hautfalte zwischen den Fingern emporheben und mit einer solchen an der entsprechenden Stelle des anderen Unterarms vergleichen. Auch die Rötung ist bei solchen herabgekommenen Patienten manchmal sehr blaß und von cyanotischer Färbung.

Es kommt nie zu einer Allgemeinreaktion.

Eine positive Cutanreaktion nach *v. Pirquet* oder eine Ophthalmoreaktion nach *Calmette* läßt sich mit dem Antigen nicht erzielen, selbst nicht mit seinem ätherischen Extrakt.

Die Echinokokkusflüssigkeit behält ihre Antigenwirksamkeit monatelang auf der gleichen Höhe, wenn sie gut verschlossen mit 2% Chloroformzusatz aufgehoben wird. Ich besitze ein solches Antigen, welches nach über zwei Jahren noch gut wirksam ist. Die damit angestellte Intracutanreaktion bei Echinokokkusträgern ist streng spezifisch. Den Vorwand, daß es sich dabei um eine einfache Reaktion auf fremdes Eiweiß, daher um eine nicht spezifische Reaktion handle, habe ich durch Impfkontrolle mit Eiereiweiß und artfremden Seris a priori ausgeschlossen. Die Annahme von *Graetz*, daß das Eiweiß der Echinokokkenflüssigkeit kein spezifisches Eiweiß, sondern in die Cyste hinein diffundiertes Serumeiweiß des Wirtes sei und daß es sich somit bei der Echinokokkenanaphylaxie nicht um eine für Echinokokkose spezifische Reaktion, sondern ganz einfach um eine durch artfremdes Eiweiß bedingte Reaktion handelt, ist nach meinen Experimenten am Menschen nicht mehr aufrecht zu halten, da ich mit homologem Antigen gearbeitet habe.



Temporäre Anergie kommt vor, und zwar hauptsächlich, wenn der Echinokokkus vereitert ist. Daß es sich dabei nur um eine allgemein verminderte Reaktivität eines durch die Infektion geschwächten Organismus handelt, beweist die Tatsache, daß, sobald der Patient nach der Operation sich zu erholen anfängt, die Intracutanreaktion wieder positiv wird. Patienten mit multiplen Cysten im Peritoneum (Echinococcosis peritonei), hauptsächlich wenn die Erkrankung unter dem Bilde der Phthisis hydatidea verläuft, reagieren manchmal negativ. In solchen Fällen habe ich beobachtet, daß bei guter Pflege und roborierender Diät die anfangs negative Reaktion in eine positive umschlägt. Man kann diese negative Reaktion bei der Cachexia hydatidea auf verschiedene Weise erklären. In erster Linie kann man an einen dauernden Zustand von Antianaphylaxie denken, bei welchem durch kontinuierlichen Zufluß beträchtlicher Antigenmengen sämtliche spezifische Antikörper sofort bei ihrer Entstehung neutralisiert werden. Zweitens könnte man in solchen Fällen (den Versuchen von *Dale* am Meerschweinchen analog) an einen Verlust der Fähigkeit zur Antikörperproduktion durch eine forcierte, durch längere Zeit hindurch fortgesetzte Überschwemmung mit Antigen denken. In beiden Fällen wäre es doch denkbar, daß durch Hebung der Körperkräfte eine erneute bzw. gesteigerte Antikörperproduktion stattfinden könnte, welche den Umschlag der Reaktion erklären sollte. Ich erkläre mir das Ausbleiben der Reaktion in solchen Fällen ganz einfach durch die verminderte Reaktivität eines kachektischen Organismus.

Eine temporäre Abschwächung der Reaktion tritt nach einer positiven subcutanen Tuberkulinreaktion genau wie auch im Verlaufe von fieberhaften Infektionserkrankungen auf.

Es besteht keine gegenseitige Beeinflussung zwischen der Cutanreaktion *v. Pirquet* bzw. der Intracutanreaktion von *Mantoux* und der Echinokokkusimpfung.

Milchinjektionen, Typhusvaccine, Thyreoidin, Jodkali und Salvarsan sind ohne Einfluß auf die Reaktion.

Es gelingt mit Hilfe der Intracutanreaktion ganz kleine Echinokokkuscysten zu diagnostizieren, was wohl von großer prognostischer Bedeutung ist. So gelang mir schon ein paarmal die Diagnose einer hühnereigroßen Lebercyste, welche durch die Operation bestätigt wurde. Selbstverständlich ist die Prognose in einem solchen Falle eine viel günstigere, als wenn man die Cyste erst später etwa bei Faustgröße und mehr operiert hätte.

Ein anderer Fall mit einer nußgroßen zentralen Lungencyste, ohne daß klinische Anhaltspunkte für das Bestehen etwaiger sonstiger Lokalisation des Parasiten vorhanden wären, bietet eine recht positive Reaktion.



In den letzten Tagen habe ich eine kleineigroße, rundliche Vorwölbung am rechten Leberrand mit Hilfe der Intracutanreaktion als Echinokokkencyste diagnostiziert. Bei der Operation konnte man die Cyste vom Leberparenchym samt der Pericyste in toto ausschälen und auf diese Weise erst eine wirklich ideale Operation ausführen. Bei späterer Eröffnung der Cyste, welche einen inneren Durchmesser von 38 mm hatte, fand ich eine große Menge Tochterblasen und gefalteter und geschrumpfter Membranen, mit denen die primäre Cyste vollgepfroft erschien. Natürlich in solchen Fällen hätte selbst eine Probepunktion ein negatives Resultat ergeben.

Die Dauer der Überempfindlichkeit ist bei Echinokokkenträgern eine sehr lange. Ich habe viele Patienten gesehen, welche vor zehn Jahren, einer sogar vor 22 Jahren operiert worden waren und klinisch und radioskopisch nichts Pathologisches darboten, welche noch immer stark intracutan reagierten.

Die künstliche Überempfindlichkeit nach den von mir angewandten Sensibilisierungsdosen dauert hingegen etwa 4—8 Wochen.

II. Passive Anaphylaxie.

Mit dem Serum von Echinokokkuskranken ist mir die passive Übertragung der Überempfindlichkeit auf andere Menschen zweimal gelungen. Selbstverständlich habe ich jedesmal, neben der Wassermannschen Reaktion, einen Vorversuch in bezug auf etwaige Hämolyse und Agglutination des Empfängerblutes durch das Spenderserum angestellt. Es waren zur Erzeugung der passiven Anaphylaxie größere Serummengen (130 resp. 300 g) erforderlich, während kleinere keinen Erfolg hatten. Selbst ca. 30 g Antiserum bei einem nur 5 Jahre alten Kinde genügten nicht, um die Anaphylaxie zu übertragen, obwohl das Serum von einem stark reagierenden Echinokokkusträger herstammte. Bei Verwendung größerer Serummengen habe ich ein Gemisch aus mehreren Antiseris eingespritzt. Nach intravenöser Einverleibung trat die passive Anaphylaxie bei der am nächsten Tage ausgeführten Impfung in Form einer starken Reaktion mit ausgedehntem Ödem prompt auf, verlor sich aber sehr bald in der Weise, daß schon die am 4. Tage angestellte Reaktion negativ ausfiel. Bei der subcutanen Antiserumeinverleibung trat hingegen die passive Anaphylaxie erst später, und zwar am 5. Tage, ebenfalls mit einer starken Intracutanreaktion auf. Dieser spätere Eintritt der Überempfindlichkeit ist aus der langsamen Resorption der Serumkolloide bei subcutaner Präparierung ohne weiteres erklärlich.

Merkwürdig ist der Umstand, daß nach intravenöser Präparierung die passive Anaphylaxie nur gegen das homologe eiweißhaltige Antigen, dagegen nicht gegen das heterologe eiweißfreie Antigen ge-



richtet war, während bei subcutaner Präparierung die Überempfindlichkeit gegen beide Antigene, wenn auch in verschiedenem Maße, gerichtet war.

Ich muß hier bemerken, daß die passiv präparierten Patienten am Tage der Präparierung weder gegen homologes noch gegen heterologes Antigen nicht im geringsten reagiert hatten.

Ich erkläre mir dieses verschiedene Verhalten mit der größeren Intensität der passiven Präparierung auf subcutanem Weg dem endovenösen gegenüber. Je intensiver die Präparierung, desto geringer ist ihre Spezifizität und desto wahrscheinlicher die Gruppenreaktionen.

Eine lokale passive Gewebsanaphylaxie ist mir nicht gelungen. Ich habe mich dabei des Versuches *H. Küstners*, aber in etwas modifizierter Anordnung, bedient. Im Verlaufe eines Tages habe ich mehrere Male in dieselbe Hautstelle 5 ccm Antiserum intracutan eingespritzt, und jedesmal durch Gummischlauch eine stundenlange passive Hyperämie folgen lassen. Die am nächsten Tage an derselben Stelle angestellte Intracutanreaktion verlief aber bei drei Versuchspersonen genau wie die mit Normalserum angestellte Kontrolle durchaus negativ, was mit der relativen Antikörperarmut im Serum echinokokkuskranker Menschen übereinstimmt.

Andere drei Versuche habe ich in derselben Anordnung mit dem vom citrierten Blute reagierender Echinokokkusträger abzentrifugierten Plasma angestellt. Dazu habe ich Blut mit hochgradiger Eosinophilie angewandt (34 % bei 10000 Leukocyten), um dabei auch eine eventuelle Mitbeteiligung der im Plasma suspendierten Eosinophilen an dem Zustandekommen der Reaktion zu prüfen. Aber weder diese Versuche noch die intracutane Einspritzung von einem Gemische Antigen und Antiplasma im Verhältnis von 1 : 5 ergaben positive Resultate.

Die Eosinophilie der Echinokokkuskranken fasse ich mit *E. Schwarz* als einfache anaphylaktische Reaktion auf. Es ist mir gelungen, durch lang fortgesetzte Intracutanimpfungen an Echinokokkusträgern oder Echinokokkusoperierten eine enorme Steigerung der Eosinophilie herbeizuführen, so in einem Falle von 300 auf 3500, in einem anderen von 860 auf 4350! Wäre die Eosinophilie, wie *Lepsky* annimmt, eine unspezifische Abwehrreaktion des Organismus gegenüber dem Eindringen fremder Stoffe ins Blutplasma und nicht eine spezifisch anaphylaktische Reaktion, so möchte auch bei Einverleibung anderer fremden Stoffe eine solche Eosinophiliesteigerung öfters zu konstatieren sein. Eine lokale Steigerung der Eosinophilie im Blute, welches durch Stich aus einer positiven Reaktionsstelle gewonnen wurde, konnte ich dem Fingerbeerblute gegenüber nicht konstatieren. Vielleicht ließe sie sich im Schnitte nachweisen. Wenn



man Antigen und Antiserum in verschiedenen Verhältnissen (von 1:1 bis 1:10) 24 Stunden aufeinander im Thermostat einwirken läßt, so bemerkt man bei Vornahme der Intracutanprobe mit dem Gemische keine Abschwächung der Reaktion. Es findet also im Glase keine bemerkenswerte Bindung zwischen Antigen und Antikörper statt, was wieder auf einen geringen Antikörpergehalt des Echinokokkusträgerserums hinweist. Die Bildung eines anaphylaktischen Giftes in vitro ist mir nicht gelungen. Zu einem Antigen Antikörpergemische (1:4) habe ich das doppelte Quantum frischen Komplementes in Form menschlichen Normalserums, um eine eventuelle Komplementarmut des Antiserums auszugleichen, zugesetzt und den nach 24 Stunden Bebrütung entstandenen Niederschlag habe ich normalen Menschen intracutan eingespritzt. Keiner derselben bot die geringste Reaktion dar.

III. Antianaphylaxie.

Eine Desensibilisierung durch lang fortgesetzte intracutane Reaktionen gelingt nicht, auch läßt sich keine Abschwächung der Reaktion damit erzielen. Größere Dosen kann man subcutan wegen der Gefahr einer Nekrose nicht anwenden (Arthussches Phänomen).

In der Hoffnung, die Weiterentwicklung des Parasiten durch eine mit steigenden Antigendosen erzielte Immunisierung aufzuhalten, habe ich, um eine vorbereitende Desensibilisierung zu erreichen, den endovenösen Weg eingeschlagen. Selbstverständlich habe ich mit großer Vorsicht und mit sehr kleinen Dosen angefangen. Nach der Empfindlichkeitsskala von *Doerr* ist das Meerschweinchen gegen die Erzeugung sowohl von aktiver wie von passiver Anaphylaxie am empfindlichsten. Weniger empfindlich, aber doch dem Meerschweinchen nahestehend, ist der Mensch. Dann folgen in einem erheblichen Abstande die übrigen Tiere. Es wurde nun beim Meerschweinchen bestimmt, daß die kleinste sensibilisierende Dosis und die minimal tödliche Dosis ungefähr um das Tausendfache voneinander quantitativ entfernt sind (*Doerr* und *Russ*).

Bei vielen Hunderten von Impfungen, welche keine Sensibilisierung erzeugten, habe ich eine solche doch bei 7 Personen beobachtet und zwar fast immer nach zwei- bis dreimal wiederholten Impfungen. Wenn man nun die Menge Antigen für eine Impfung auf 0,20 berechnet, wie ich meistens zu tun pflege, müßte die minimal tödliche Reinjektionsdosis 200 g betragen. Wahrscheinlich wird sie aber höher liegen, weil eben die Menschenempfindlichkeit doch geringer als diejenige des Meerschweinchens geschätzt wird. In Anbetracht dessen habe ich bei meinen endovenösen Injektionen nie die Dosis von 4—5 ccm überschritten, welche Menge etwa der zehn-

bis zwanzigfachen sensibilisierenden Dosis entspricht und dennoch nur den vierzigsten bis fünfzigsten Teil einer hypothetischen minimal gefährlichen Dosis darstellt.

Ich möchte hier hinzufügen, daß laut Experimenten am Meerschweinchen der tödliche Chok bei der Echinokokkusanaphylaxie viel seltener als bei der Serumanaphylaxie zu beobachten ist (*Weinberg* und *Ciuca*), und auch das erst bei Reinjektion von 2 g Antigen, was im Verhältnis zum Körpergewichte eine hundertmal größere Dosierung als die von mir beim Menschen angewandte darstellt. Nach einer endovenösen Antigeninjektion tritt bei überempfindlichen Menschen und zwar sowohl bei Echinokokkuskranken wie bei künstlich aktiv und bei künstlich passiv anaphylaktisierten Menschen ein charakteristischer Symptomenkomplex auf, der wohl als leichter Chok zu deuten ist. Das klinische Bild ist folgendes: Sofort nach der Injektion tritt Blutandrang zum Kopfe, Rötung des Gesichtes, Injektion der Conjunctiven, hie und da Schwindel, und nach wenigen Minuten bricht eine allgemeine Urticaria aus, welche an den Stellen der früheren Cutanreaktion besonders gut ausgeprägt erscheint. Es tritt dabei ein wahres Wiederaufflammen sämtlicher alter Reaktionen auf, und zwar sowohl derjenigen, welche mit homologen als, wenn auch in schwächerem Maße, derjenigen, welche mit heterologem eiweißfreien Antigen angestellt worden waren. Ferner tritt manchmal Blutdrucksenkung, Erbrechen, Dispnoe und Stuhldrang ein. Oft beobachtet man leichte Temperatursteigerung, Eiweißspuren und vermehrtes Urobilinogen im Harne.

Diese allgemeinen Symptome lassen nach kurzer Zeit prompt nach und die Patienten sind bald ganz hergestellt, ohne die geringsten Folgen davonzutragen. Ich will gleich bemerken, daß ich solche Patienten mehrere Monate lang tagtäglich in meiner Anstalt beobachtet habe. Die Urticaria blaßt nach einer bis zwei Stunden vollständig ab, während die Reaktivierung der alten Reaktionen bleibt in Form von Ödem bis zum nächsten Tage bestehend.

Nach einem solchen Chok trat in drei Fällen eine vollkommene Desensibilisierung gegen die Intracutanreaktion in der Dauer von 3—7 Tagen ein, nach welcher Zeit die Überempfindlichkeit wieder einsetzte. Bei dem passiv präparierten Falle war die Desensibilisierung eine dauernde.

Man kann den Chok auch mit kurz aufgekochten homologen Antigenen auslösen, wenn dabei infolge der alkalischen Reaktion das Eiweiß nicht ausfällt. Hingegen läßt sich mit heterologen, eiweißfreien Antigenen kein Chok erzielen, obwohl, wie erwähnt, eine Sensibilisierung damit wohl gelingt. Dieses Verhalten wäre durch die Annahme ganz minimaler, nicht mehr chemisch, sondern nur

serologisch nachweisbaren Eiweißspuren erklärlich. Bekanntlich gelingt manchmal mit chemisch nicht nachweisbaren Eiweißspuren wohl die Erzeugung einer Sensibilisierung, nicht aber die eines Choks, weil dazu 1000 mal größere Mengen notwendig sind.

Die Hydatidenflüssigkeit enthält neben albuminoiden auch lipoide Substanzen, und es wäre denkbar, daß auch die letzteren bei dem Zustandekommen der Anaphylaxie eine Rolle spielen.

Jedenfalls wenn auch Lipoidextrakte aus Bandwürmern nach *K. Mayer* in 50% der Fälle zu sensibilisieren vermögen, reagieren die Tiere mit anaphylaktischen Symptomen nur, wenn die eiweißhaltigen, wäßrigen Bandwurmextrakte zur Reinjektion benützt werden, während reines Lipoid wirkungslos bleibt.

Dem Tierexperimente analog konnte ich bei meinen Versuchen durch intravenöse Injektion von lipoidhaltigen, aber eiweißfreien Rindsantigenen nie einen Chok erzielen, während mir ein solcher mit eiweißhaltigem Antigen selbst bei viel geringerer Dosierung gelungen ist.

Im Tierexperimente gelingt die passive Übertragung der Überempfindlichkeit durch das Serum der mit Lipoiden behandelten Meerschweinchen auf normale Meerschweinchen nicht. Es gelingt hingegen leicht die passive Übertragung der Anaphylaxie auf normale Meerschweinchen durch das Serum echinokokkuskranker Menschen (*Weinberg*) und Rinder (*Schern*). Mir ist, wie oben erwähnt, die passive Übertragung der Echinokokkenanaphylaxie von Menschen zu Menschen zweimal gelungen.

Es ist darum unwahrscheinlich, daß die Echinokokkenanaphylaxie eine reine Lipoidreaktion sei. Man muß vielmehr die Mitwirkung eines wahren Antigens aus der Gruppe der Proteine annehmen.

Da aber bisher die Rolle der lipoiden Substanzen bei den Immunphänomenen sich nicht einwandfrei erweisen ließ, möchte ich auch hier die Frage der Mitbeteiligung der lipoiden Substanzen an der Echinokokkenanaphylaxie offen lassen.

Am Schlusse will ich bemerken, daß Versuche im Gange sind, um einerseits die diagnostische Bedeutung der Reaktion bei Tieren und anderseits um den Schutzwert einer präventiven aktiven Immunisierung, d. h. einer Vaccination der Tiere gegen eine Echinokokkeninfektion festzustellen.

Ob bei bereits vorhandener Infektion durch künstliche Steigerung des Antikörpergehaltes eine eingreifende Wirkung auf die Cystenwand oder wenigstens eine Hemmung des Cystenwachstums zu erzielen sei, scheint es unwahrscheinlich, da die betreffenden Antikörper nicht auf Endotoxinwirkung entstanden sind und somit wahrscheinlich keine aggressive Wirkung haben werden. Es werden jedenfalls auch in dieser Richtung Versuche angestellt.

Auszüge aus einigen Krankengeschichten.

I. Pr.-Nr. 1573. Acim I., 28 Jahre, aus Kolarine (Gemeinde Benkovac). Außer Malaria keine früheren Erkrankungen. Vor $1^1/_2$ Jahren bemerkte er eine Vorwölbung unter dem rechtem Rippenbogen. Etwas Kurzatmigkeit beim Laufen. Nie Ikterus, nie Urticaria, keine Schmerzen, kein Fieber. Die Leberdämpfung fängt oben in der Mamillarlinie am oberen Rand der IV. Rippe mit einer Linie, welche seitlich abfällt bis zum XI. Dornfortsatz. Die Herzdämpfung fängt oben an dem oberen Rand der III. Rippe an. Der Spitzenstoß ist tastbar und sichtbar im IV. I. R. genau in der Mamillarlinie.

Der untere Leberrand ist von normaler Konsistenz und Schärfe in der Mitte zwischen Nabel und Schwertfortsatz zu palpieren. Nach rechts kann man ihn bis zum X. Rippenknorpel verfolgen, nach links verliert er sich in den Milztumor. Der rechte Rippenbogen ist etwas vorgewölbt. Röntgen: Die rechte Zwerchfellskuppe steht in der Höhe des IV. Interkostalraumes und ist in ihrer Bewegung eingeschränkt. Die hinteren Zwerchfellspartien zeigen normale Lagerung und Bewegungen. Der rechte Sinus pleurae ist frei und gut aufhellbar.

Leukocyten 10000. Eosinophile 200 (2%). Auf intracutane Impfung mit homologem Antigen tritt Rötung und starkes Ödem im Umfange von 80·130 mm. Am nächsten Tage ist die ganze Volarseite des Unterarmes ödematös. Die Impfung mit heterologem eiweißhaltigem Antigen ergibt Rötung und Ödem im Umfange von 60·60 mm. Diejenige mit heterologem eiweißfreiem Antigen nur im Umfange von 40·40 mm.

Diagnose: Große Echincoccouscyste an der vorderen Leberkuppe mit Herz- und Leberverdrängung. Zweizeitige Operation nach Volkmann. Bei der transpleuralen Eröffnung der Cyste entleert sich 1750 g wasserklare, leicht alkalische Flüssigkeit mit $^3/_4$‰ Eiweiß. Ausspülung mit 2% Formalin. In den nächsten Tagen starke Cholerrhagie. Sofort nach dem zweiten operativen Eingriff wird die Intracutanreaktion negativ, und zwar glaube ich mehr infolge von Anergie als infolge von Antianaphylaxie, weil bei der zweizeitigen Operation keine Gelegenheit zu einer größeren Resorption Hydatidenflüssigkeit geboten war. Selbstverständlich kann man eine solche nicht ausschließen, weil durch die infolge der Entleerung bedingte Entspannung der Pericyste eine bessere Durchblutung und eine stärkere Durchlässigkeit derselben wohl möglich erscheint. Der letztgenannte Vorgang scheint aber in konkretem Falle unwahrscheinlich, weil nach der Entleerung der Cyste keine anaphylaktischen Symptome (Urticaria, Chok u. a.) aufgetreten sind. Dagegen ist der starke Gallenfluß ausreichend um die Schwächung des Gesamtorganismus und damit auch der cutanen Allergie zu erklären. Die Anergie ging nach 14 Tagen in die frühere Hyperergie über. Zuerst fing Patient gegen homologe Antigene und erst viel später auch gegen heterologe intracutan zu reagieren.

II. Pr.-Nr. 470. Simo S., 45 Jahre alt, Banjevac (Benkovac). Außer Kurzatmigkeit keine subjektive Beschwerden. Sehr blasser und cyanotischer, stark heruntergekommener, kachektischer Pat. Die Leberdämpfung fängt vorne oben an der III. Rippe, rückwärts 2 Querfinger unter dem Angulus. Der Leberrand reicht bis in die Mitte zwischen Nabel und Proc. xyph. und ist von normaler Schärfe und Konsistenz. Eine faustgroße fluktuierende Geschwulst ist in der Ileocöcalgrube zu palpieren, mehrere kleinere im kleinen Becken. Bei der Röntgenoskopie steht die rechte Zwerchfellskuppe in der Höhe der III. Rippe. Der seitliche und hintere phrenicokostale Winkel ist frei. Im linken Unterlappen hinter dem Herzen ein runder, eigroßer, scharf begrenzter Schatten.



Alb. + Urobilinogen normal. Diazo neg. Leukocyten 9200 mit 9,3 % Eosinophilen.

Diagnose: Echinococcosis multiplex.

Die Intracutanreaktion mit homologem Antigen ergibt nur eine cyanotische Verfärbung um den Einstich in der Ausdehnung von 50·100 mm ohne die geringste Infiltration und ohne Spur eines Ödems. Die Impfung mit heterologem Antigen verläuft vollkommen negativ. Bei guter Pflege und roborierender Diät unter Anwendung hypertonischer endovenöser Traubenzucker- und Kochsalzinfusionen erholt sich Pat. so weit, daß er nach 5 Wochen auf die intracutane Reaktion mit einem starken Ödem 65·80 mm reagiert. Zu gleicher Zeit mit der zunehmenden Besserung steigt die absolute und relative Eosinophilie in der Weise, daß nach 2 Monaten die enorme Zahl von 3800 Eosinophilen auf 9100 Leukocyten erreicht wurde (41%).

III. Pr.-Nr. 157. Ursula G., 19 Jahre alt, Jadrtovac (Šibenik). Aufgenommen wegen Malaria. Zufälligerweise wird die P. zusammen mit vielen anderen Kontrollpatienten intracutan geimpft. Statt einer erwarteten negativen Reaktion reagiert sie mit einem starken Ödem (100·160 mm). Bei genauerer Palpation entdeckt man über der Leberincisur hoch oben unter dem Rippenbogen bei starker Inspiration eine nußgroße Vorwölbung von derselben Konsistenz wie das umliegende Lebergewebe.

Leukocyten 6600 mit 500 Eosinophilen (7,5%). Die Intracutanreaktion mit eiweißfreiem, ganz frischem heterologem Antigen ist negativ, diejenige mit eiweißhaltigem (0,5%) heterologem Antigen ergibt nur eine leichte Rötung 30·40 mm. Eine gleich darauf angestellte Wiederholung der Impfung mit homologem Antigen ergibt wieder eine stark positive Reaktion.

Diagnose: Latenter Leberechinokokkus.

Die Operation bestätigt die Diagnose. Die Cyste war eigroß und im Leberparenchim tief eingebettet.

IV. Pr.-Nr. 1511. Pasko M., 25 Jahre alt, Visoka, Lečevica. Seit einem Monate intermittierendes Fieber mit Schüttelfrösten. Chinin bleibt ohne Wirkung. Starkes Seitenstechen rechts in der Brust und unaufhörliche Diarköe, aber ohne Schleim und ohne Blut. Keine Amöben im Stuhle. Kein Ikterus. Der stark heruntergekommene Patient macht einen septischen Eindruck. Der obere Rand der Leberdämpfung steht in der Achselhöhle am höchsten (V. R.). Nach unten ist die Leber wenig vergrößert. Am Röntgen bemerkt man einen starken Hochstand der rechten Leberkuppe bei freiem Pleurasinus. Alb.-Spuren. Urobilinogen etwas vermehrt. Leukocyten 14000. Gegen die Intracutanreaktion ist Pat. energisch.

Diagnose: Leberabsceß. Bei der transpleuralen Eröffnung stößt man auf einen vereiterten Leberechinokokkus. 8 Wochen nach der Operation ist die Intracutanreaktion stark positiv (80·110 mm) mit starkem Ödem, aber fast ohne Rötung. Leukocyten 8000 mit 3,5% Eosinophilen. Die Reaktion mit heterologem Antigen ist negativ (leichte Infiltration 30·30 mm).

Die absolute und relative Eosinophilenzahl steigt mit zunehmender Besserung, um bei der Entlassung die Höhe von 520 bei Gesamt-Leukocytenzahl von 4500, d. h. 11% zu erreichen.

V. Pr.-Nr. 1516. Ivanica M., 32 Jahre alt, Vinisce, Trogir. Vor 4 Jahren an Echinococcus hepatis operiert. Vor 3 Monaten Hämoptoe, Urticaria und starkes Jucken am ganzen Körper, Schwellung der Augen. Seit einem Monate Schmerzen hinter dem Sternum. Blaßcyanotische Patientin ohne Ödeme. Die Leberdämpfung fängt oben in der Mamillaris an der IV. R. hinten am Angulus scapulae. Der Leberrand ist scharf, von normaler Konsistenz und reicht nach unten bis 2 Querfinger oberhalb des Nabels. Großer harter Milz-

tumor. Herzspitze in dem V. I.-R. 3 cm außerhalb der Mamillarlinie. Der rechte Rippenbogen ist vorgewölbt. Rechts ausgesprochener Caput medusae. Kein Hydatidenzittern. Bei der Röntgenoskopie ist die rechte Zwerchfellskuppe in der Höhe der IV. R. Im Harne Spuren Eiweiß. Urobilinogen +++. Leukocyten 7300 mit 3,2% Eosinophilen. Fieberfrei. Intracutanreaktion 150·100 mm starke Rötung und starkes Ödem.

Diagnose: Echinococcus hepatis mit Herzverdrängung nach links. Bei der Operation entleert man 4 l klarer, etwas gelblicher Flüssigkeit mit 1‰ Eiweiß, im Sediment Scolices und Hacken. Marsupialisation der Cyste. Im Verlauf der Behandlung entwickelt sich ein rechtsseitigas thoraxempyem. Exitus an Herzschwäche 26 Tage nach der Operation. Obduktion: Die operierte Cyste leer, gut drainiert. Im rechten Leberlappen findet man eine zweite, etwa apfelgroße, vereiterte Cyste, welche durch eine 4 cm dicke Leberparenchymwand von der ersten entfernt war. Empyema Thoracis dextri.

VI. Pr.-Nr. 201. Niko B,. 28 Jahre alt, Sibenik. Trockener Husten seit einigen Monaten, nie Hämoptoe, nie albuminöse Expektoration. Kein Fieber. Am Röntgen sieht man in der Mitte des linken Lungenfeldes, vom Hilus ca. 3 cm entfernt, einen runden, scharf begrenzten Schatten von der Größe einer Pflaume. Keine Tbc.-Bacillen im Sputum. Wassermann negativ. Leukocyten 7500 mit 4% Eosinophilen. Die intracutane Reaktion mit homologem Antigen ergibt ein starkes Ödem 80·130 mm und eine blasse Rötung. Heterologes eiweißfreies Antigen, gar keine Reaktion.

Diagnose: Echinococcus pulmonis.

VII. Pr.-Nr. 334. Antula G., 26 Jahre alt, Zablače. Operiert vor 1 Jahre an einem enormen Echinococcus suppurativus peritonei. Jetzt subjektiv gesund Objektiv keine Anhaltspunkte für andere Cysten. Leukocyten 7200 mit 300 Eosinophilen (4%). Die intrucutane Reaktion ergibt starke Reaktion sowohl mit homologem (120·180 mm) wie mit heterologem Antigen (80·100 mm). Nach mehreren Cutanimpfungen und einer endovenöser Injektion steigt stufenweise die absolute Eosinophylenzahl bis auf 3466 bei einer Leukocytengesamtzahl von 10200.

VIII. Pr.-Nr. 402. Ante D., 40 Jahre alt, Mandalina, Šibenik. Operiert vor 22 Jahren an Echinococcus suppurativus renis, welcher in das Nierenbecken pereforiert hatte. Jetzt klinisch und radioskopisch gesund. Leukocyten 9800, Eosinophilen 200 (2%). Reagiert auf homologes Antigen mit Rötung und starkem Ödem des ganzen Vorderarmes. Auf heterologes eiweißfreies Antigen mit starkem Ödem und Rötung 60·70 mm.

IX. Pr.-Nr. 710. Jeka Z., 34 Jahre alt, Golubic, Knin. Seit einiger Zeit Schmerzen und Vorwölbung im Epigastrium. Fieber. Enorme schmerzhafte fluktuirende Prominenz im Epigastrium. Nabelwärts ist der Leberrand zu palpieren. Leukocyten 10000. Eosinophilen 900. Die Intracutanreaktion mit homologem Antigen ergibt eine schwache Rötung und mittelmäßiges Ödem im Umfange 55·84. Dieselbe mit heterologem Antigen nur eine Rötung von 40·40 ohne Ödem. Bei der Operation entleert sich eine große Menge teils vereiterter, teils durchsichtiger Tochterblasen.

X. Pr.-Nr. 690. Luca R., 30 Jahre alt, Vrlika. Kolikartige Schmerzen in der Lebergegend. Am rechten Leberrande ganz seitlich palpirt man bei tiefer Einatmung eine kleine eigroße Vorwölbung. Kein Fieber. Die intrakutane Impfung mit homologem Antigen ergibt ein mäßiges Ödem von 80·100 mm Ausdehnung. Dieselbe mit heterologem Antigen ist vollkommen negativ. Bei der Operation konnte man die zur Hälfte im Leberparenchym eingebettete Cyste samt der Pericyste ohne besondere Schwierigkeit und ohne Blutung in toto ausschälen und auf diese Weise erst eine wirklich ideale Operation ausführen.



Bei späterer Eröffnung der Cyste, welche ein inneres Durchmesser von 38 mm hatte, entleert sich eine große Menge von ganz kleinen Tochterblasen und viele gefalteten und geschrumpften Membranen, mit welchen die primäre Cyste förmlich vollgestopft war. Zu gleicher Zeit hat man eine Cholecystotomie wegen Gallensteine ausgeführt, welche letzteren wohl die Ursache der in der Anamnese erwähnten Kolikschmerzen gewesen sein dürfte.

Zusammenfassung.

Die Flüssigkeit der Echinokokkusblase sensibilisiert den Menschen im Sinne der Allergie. Die Sensibilisierung gelingt auf künstliche Weise durch subcutane Injektionen von kleinen Mengen der Cystenflüssigkeit. Dabei besteht kein Unterschied zwischen heterologer und homologer Provenienz der Cystenflüssigkeit. Die vorbehandelten Individuen reagieren nach einer mindestens 8 tägigen Inkubationsperiode mit charakteristischen Erscheinungen. Der überempfindliche Zustand läßt sich mit dem Serum sensibilisierter Individuen passiv auf normale übertragen. Sensibilisierte Individuen kann man durch parenterale Zufuhr der betreffenden Substanz desensibilisieren. Intravenöse Injektion von Echinokokkenflüssigkeit verursacht bei sensibilisierten Individuen deutliche anaphylaktische Symptome. Nachdem die Echinokokkenflüssigkeit alle vorstehenden Postulate erfüllt, ist sie als wahres Antigen zu betrachten. Sie enthält keine primären Toxine.

Zum Beweis der eingetretenen Allergie eignet sich die Intracutanreaktion; sie zeigt sehr charakteristische und eindeutige Symptome. Die *Pirquet*sche und *Calmette*sche Probe sind dazu nicht geeignet.

Die intracutaue Reaktion ist als ein wertvolles diagnostisches Mittel beim Menschen verwendbar.

Echinokokkusträger reagieren auf intracutane Impfung von Echinokokkusflssigkeit mit einer spezifischen Lokalreaktion. Dieselbe ist mit homologem Antigen viel deutlicher und konstanter als mit heterologem.

Die Reaktion gestattet die Diagnose auch latenter Fälle. Hühnereigroße Cysten geben schon eindeutige positive Reaktionen. Es hat darum die Reaktion außer dem diagnostischen einen großen prognostischen Wert.

Die Echinokokkusflüssigkeit behält ihre antigene Wirksamkeit monate-, ja selbst jahrelang, wenn sie gut verschlossen mit 2% Chloroform aufgehoben wird.

Anergie kommt bei Vereiterung der Echinokokkuscysten und bei dekrepiden Kranken mit ausgedehnter Cystenaussaat vor. Der allergische Zustand, wenn er durch eine Erkrankung bedingt war, dauert sehr lange, auch nach operativer Entfernung der Cysten. Künstlich herbeigeführte Allergie ist kurzdauernd.

Die Eosinophilie der Echinokokkuskranken ist als Teilsymptom der Anaphylaxie zu deuten.

Die Frage der Mitbeteiligung der lipoiden Substanzen an der Echinokokkusanaphylaxie ist noch offen zu lassen.



Anhang.

Tabelle A. Aktive Anaphylaxie.

Protokoll-Nr.	Name, Alter, Wohnort	Diagnose	Weg der Sensibilisierung und nötige Antigendosis	Tag d. ersten Auftret. d. posit. Cutanreakt. nach d. letzt. sensibilis. Dosis gerechnet	Intracutanimpfung mit		Dauer der Anaphylaxie
					menschlichem Antigen	eiweißfreiem Rindsantigen	
I. Sensibilisierung mit von menschlichem Echinokokkus stammendem Antigen.							
175	Karmela, M., 33, Šibenik	Cystitis polyposa	Subcutan 60 g	IX	+++	++	Über 2 Monate für menschliches Antigen, 20 Tage für eiweißfreies Rindsantigen
188	Ilija, T., 16, Šibenik	Caries sterni	Subcutan 30 g	VIII	+++	neg.	Über 2 Monate
1410	Gjuro, G., 26, Cicvara	Entichiasis e Trachoma	Subcutan 5 g	X	+		3 Wochen
1635	Vaso, S., 26, Numić	Pannus Trachomatosus	Subcutan 4 g	VIII	++		5 Wochen
1641	Marica, S., 20, Šibenik	Hysteria gravis	Subcutan 5 g	VIII	+		Bald entlassen
274	Frane, R., 40, Rab	Gonitis rh. chronica	Subcutan 5 g	VIII	++		Über 7 Tage (entlassen)
1249	Petar, C., 17, Vrpolje	Vitium cordis	Subcutan 5 g		?		
1377	Fila, N., 27, Kučice	Lues sec. W. +++	Subcutan 3 g	VIII	+		30 Tage
1462	Vinka, M., 22, Šibenik	Paresis facialis	Subcutan 3 g	IX	+		20 Tage
1508	Petra, S., 22, Prvić Luka	Trachom	Subcutan 3 g	IX	+		Bald entlassen
127	Josip, M., 14, Rogožnica	Bronchitis	Subcutan 2 g	VIII	+		Bald entlassen
551	Niko, Ć., 8, Bilice	Glomerulonephritis chr.	Subcutan 1,5 g	VIII	+		15 Tage
1522	Marija, M., 21, Böhmen	Keratitis profunda	Intravenös 5 g	—	neg.	neg.	
230	Marko, M., 46, Tijesno	Chorioretinitis luetica	Intravenös 5 ccm + 2,5 ccm in 10tägigen Intervallen	—	neg.		
1497	Kruno, Š., 24, Seget	Ulcus duodeni	Intravenös 2 + 2 + 4 ccm in 8 resp. 5 Tagen Intervallen	—	neg.		
1579	Ante, S., 25, Ljubotić	Infiltratio apicis p.	Intravenös 1 + 2 + 2 + 5 ccm nach 8, 5, 10 Tagen	XII	±		13 Tage
156	Stipe, G., 29, Rogoznica	Bakteriuria	Drei Impfungen (intracutan) nach 10 resp. 2 Tagen	X	++		Am 12. Tage ven. desensib.
1376	Luka, G., 18, Šibenik	Fungus genus	Drei intracutane Impfungen in 4tägigen Intervallen	VI	+		Über 16 Tage (entlassen)



Tabelle A (Fortsetzung).

Protokoll-Nr.	Name, Alter, Wohnort	Diagnose	Weg der Sensibilisierung und nötige Antigendosis	Tag d. ersten Auftret. d. posit. Cutanreakt. nach d. letzt. sensibilis. Dosis gerechnet	Intracutanimpfung mit		Dauer der Anaphylaxie
					menschlichem Antigen	eiweißfreiem Rindsantigen	
1578	Angja, M., 26, Citluk	Graviditas	Drei Cutan-Impfungen nach 2 resp. 8 Tagen	IX	+		Bald entlassen
1148	Marija, V., 50, Ivoševci	Pannus Trachomatosus	Zwei intracutane Impfungen in 8tägigen Intervallen	XII	+		12 Tage
1435	Marin, P., 42, Velaluka	Trachoma	Zwei intracutane Impfungen in 12tägigen Intervallen	IX	+		Weiter intraven. eingespr.
1400	Stipan, R., 19, Pakovoselo	Infiltratio pulmonum	Zwei Impfungen in 8tägigen Intervallen	VII	+		Über 20 Tage
1574	Marija, P., 17, Zlarin	Cat. apic. pulm.	Eine intracutane Impfung	VIII	+		24 Tage
1615	Pera, M., 19, Kijevo	Multiple Sklerose	Per os 350 g während einer Woche	VI	+		6 Tage
			II. Sensibilisierung mit eiweisfreiem Rindsantigen.				
303	Krste, G., 41, Konjevrat	Prostatitis chronica	Subcutan 30 g, intravenös 5 g	IX	+++	++	Über 15 Tage
369	Mate, B., 43, Radonić	Sclerosis multiplex	Subcutan 30 g, intravenös 5 g	VII	+	+	10 Tage

Tabelle B. Passive Anaphylaxie.

Protokoll-Nr.	Name, Alter, Wohnort	Diagnose	Weg der Sensibilisierung und angewandte Antiserumdosis	Tag des ersten Auftretens der positiven Cutanreaktion	Intracutanimpfung mit		Dauer der Anaphylaxie
					homologem (menschlichem) Antigen	heterologem (Rinds-) Antigen	
447	Frane, Ž., 24, Velaluka	Dyspepsia nervosa	300 g subcutan (von 4 anaphylaktischen Individuen gesammelt)	V	+++	++	Über 10 Tage. Wurde am 10. Tag mit 7,50 ccm homolog. Antigens intravenös desensibilisiert
363	Marko, N., 39, Šibenik	Leucoma adhaerens	135 g intravenös	II	++++	0	2 Tage
1639	Frane, B., 5, Šibenik	Fractura femoris	28 ccm subcutan	—	0	0	—
1619	Kažimir, K., 28, Tijesno	Ulcus ventriculi	20 ccm intravenös	—	0	0	—
1410	Gjuro, G., 26, Cicvare	Trachom	10 ccm intravenös	—	0	0	—
1249	Petar, Č., 17, Vrpolje	Vitium cordis	10 ccm intravenös	—	0	0	—

Tabelle C. Anaphylaktischer Chok bei künstlicher Sensibilisierung.

Proto-koll-Nr.	Name, Alter, Wohnort	Diagnose	Weg zur Erzeugung der bestehenden Sensibilisierung	Auslösende Dosis (intravenös)	Beschreibung des Choks
1435	Marin, P., 42, Velaluka	Trachom	Mehrere Impfungen mit homologem[1]) Antigen und vor 20 Tagen 5 g desselben Antigens subcutan	5 ccm homologen Antigens	5 Minuten nach der Injektion Ausbruch großer Urticariaquaddeln unter starkem Jucken an den Ober- und Unterarmen genau an den Stellen der früheren Impfungen. An der Stelle des Oberschenkels, wo P. vor 20 Tagen 5 ccm Antigen subcutan erhalten hatte, keine Reaktion. Die ganze Erscheinung dauerte 2 Stunden ohne die geringsten allgemeinen Symptome
			Inzwischen 4 weitere Impfungen	Nach 15 Tagen 4 ccm desselben Antigens, aber gut aufgekocht ohne Ansäuerung	Nach 10 Minuten einige kleine Urticariaquaddeln am rechten Unterarme
			Inzwischen 4 weitere Impfungen	Nach 22 Tagen 5 ccm homologen Antigens	Blutandrang zum Kopfe sofort nach der Injektion, Rötung des Gesichtes, des Halses, Brust u. Rückens, Injektion der Conjunctiven. Einige Minuten später Ausbruch von Urticariaquaddeln hauptsächlich an den Schultern und an den Armen. Kein Fieber
155	Stipe, G., 29, Rogoznica	Bakteriuria	Im Verlaufe von 3 Monaten bekam P. 13 Impfungen, 5 ccm homologen Antigens subcutan und 5 + 3 intravenös	5 ccm homologen Antigens	5 Minuten nach der Injektion Ausbruch einer großen Menge kleiner Urtikariaquaddeln am rechten Unterarme ohne die geringsten Allgemeinsymptome
447	Frane, Ž., 24, Velaluka	Dyspepsia nervosa	Vor 8 Tagen passiv anaphylaktisiert durch subcutane Injektion von 300 g Antiserums	3,5 ccm homologen Antigens	Unmittelbar nach der Injektion Rötung des Gesichtes, der Conjunctiven, der Brust und Arme. Brechreiz, Unruhe.
				Am nächsten Tage 4 ccm desselben Antigens	Dasselbe Bild, wie gestern, aber mit Ausbruch vieler großen Quaddeln an der Brust, Bauch, Schultern und Schenkeln. Temperatur 37,2. Nachher tritt eine dauernde Desensibilisierung ein.

[1]) Von menschlichem Echinokokkus stammende Flüssigkeit.

Tabelle D. Anaphylaktischer Chok bei Echinokokkuskranken.

Protokoll-Nr.	Name, Alter, Wohnort	Diagnose	Auslösende Dosis (endovenös)	Beschreibung des Choks
201	Niko, B., 28, Šibenik	Echinococcus pulmonum	1 g menschlichen Antigens	Sofort nach der Injektion Schwindel, Brechreiz. Erholt sich sofort.
			5 Tage später 2 g desselben Antigens	Sofort Erblassen, kleiner frequenter Puls, Erbrechen. Nach 5 Minuten sind die vor 3 Wochen geimpften Hautstellen gerötet und geschwollen unter starkem Jucken. Nach 15 Minuten ist der Patient ganz erholt. Abends 38,2. Im Harne kein Albumen. Es tritt eine vollkommene Desensibilisierung von 7 Tagen Dauer ein.
			1 Monat später 3 g heterologen eiweißfreien Antigens: Symptomlos	
1511	Paško, M., 25, Lećevica	Vor 3 Monaten an Echinococcus suppuratus hepatis operiert	1 g menschlichen Antigens	Ohne Reaktion.
			2 g menschlichen Antigens (2 Tage später)	Sofort nach der Injektion Rötung des Gesichtes, des Halses, Brust und Rücken, Injektion der Conjunctiven, Schwindel und leichte Dyspnoe. Bei Bauchlage ist ihm besser. Einige Minuten später Ausbruch von großen Quaddeln an den Schultern und an allen früheren Impfstellen, selbst an einer, welche mit eiweißfreiem Rindsantigen ausgeführt worden war. Nach 1 Stunde vollkommen hergestellt.
			Weitere 2 Tage später: Dieselbe Dosis, aber nach gründlichem Auskochen, jedoch ohne präventive Ansäuerung	Es wiederholt sich dasselbe Bild, dauert aber nur $^{1}/_{2}$ Stunde.
1573	Aćim, I., 28, Kolarine	Vor 2 Monaten an Echinococcus hepatis operiert	2,50 g eiweißfreien Rindsantigens	Ohne Symptome.
			Tag darauf 5 g desselben	Symptomlos.

			Tag darauf 3 g, aber menschlichen Antigens	Einige Minuten nach der Injektion Ausbruch von einigen kleinen Quaddeln an der Brust, Schultern und Armen. Ohne irgendwelche Allgemeinreaktion.
334	Antula, G., 26, Zablaće	Vor 1 Jahre an Echinococcus suppurativus peritonei operiert	4 g menschlichen Antigens	Sofort nach der Injektion Rötung des Gesichtes, Injektion der Conjunctiven kleiner Puls, oftmaliges Erbrechen, Stuhldrang. Einige Minuten später Schwellung und Rötung sämtlicher früheren Impfstellen und am Rande derselben einige Quaddeln. Nach zwei Stunden vollkommen erholt. Abends 38 F. Im Harne Spuren Eiweiß. Nach dem Chok dauert die vollkommene Desensibilisierung 3 Tage.
			Per os 15 g desselben mit Wein	Sofort nach dem Trinken starker Brechreiz, obwohl P. vom Zusatz keine Ahnung hatte.
401	Nika, N., 37, Marina	Vor 6 Monaten an Echinococcus hep. operiert	5 g eiweißfreien Rindsantigens	Symptomlos.
			Tag darauf: 3,50 g menschlichen Antigens	Sofort nach der Injektion Rötung des Gesichtes ohne andere Störungen. Eine Stunde später Schwellung und Rötung sämtlicher Impfstellen, auch derjenigen, welche mit eiweißfreiem Rindsantigen angestellt worden waren.
157	Uršula, G., 19, Jadrtovac	Echinococcus hep.	1 g menschlichen Antigens	Symptomlos.
			Nach 2 Stunden 4 g desselben Antigens	Sofort leichte Rötung des Gesichtes und der Conjunctiven ohne andere allgemeine Erscheinungen. Einige Minuten später Ausbruch einer allgemein klein-papulösen Urticaria an der Brust, Bauch, Schultern, Rücken und Armen unter Wiederaufflammen der alten Impfstellen. Kein Fieber.
			Nach 15 Tagen: 3 g desselben Antigens, aber nach gründlichem Auskochen, jedoch ohne vorherige Ansäuerung	Keine allgemeine Reaktion. Keine allgemeine Urticaria. Nur Rötung einiger alter Impfstellen.

Literaturverzeichnis:

1. *Ascoli:* Grundriss der Serologie 1921. — 2. *Chauffard, Boidin, Laroche:* Anaphylaxie hydatique experimentale. Soc. Biol. 1909. — 3. *Crawell y Vegas:* Tratamiento de los Quistes Hidáticas 1910. — 4. *Colombani:* Ekinokokova bolest u Dalmaciji. Isvještaj šibenske bolnice 1908—1913. — 5. *Dörr:* Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914—1921. — 6. *Dévé:* Anaphylaxie hydatique postoperatoire mortelle. Soc. de Biol. 1910. — 7. Ders. Infantilisme hydatique, Soc. de Biol. — 8. Ders. L'echinococcose en pathologie comparée 1920. — 9. Ders. Le cyste hydatique multivésiculaire du foi 1917. — 10. Ders. L'hystogenése du cyste hydatique 1916. — 11. *Friedberger:* Die Anaphylaxie 1917. — 12. *Fontano:* Intradermo e sottocutaneo reazione con liquido cistico nelle echinoccosi umane Policlinico 1920. — 13. *Ghedini* u. *Zamorani:* Versuche über die durch helminthische Produkte hervorgerufene Anaphylaxie. Zentralbl. f. Bakteriol., **55**. — 14. *Graetz:* Serodiagnostik der Echinokokkeninfektion. Ibidem. — 15. *Kolle & Hartoch:* Die Überempfindlichkeit 1920 (Ergebn. d. ges. Med.) — 16. *Much:* Pathologische Biologie 1920 (Immunwissenschaft). — 17. *Pericic:* Die Echinokokkenkrankheit in Dalmatien. Wien. Klin. 1905. — 18. *Pfeiler, W.:* Die Serodiagnostik der Echinokokkenkrankheit. Zeitschr. f. Haustiere **11**. 1912. — 19. *Richet:* Die Anaphylaxie 1920. — 20. *Schern:* Praktische Verwertung der Anaphylaxie. Arch. f. Hyg. 1913. — 21. *Schmidt:* Technik immunbiologischer Untersuchungsverfahren 1921. — 22. *Schwarz:* Eosinophilie, Jahreskurse für ärztliche Fortbildung 1914. — 23. *Weinberg u. Ciuca:* Anaphylaxie hydatique experimentale. Soc. de Biol. 1913. — 24. *Weinberg, Segnin:* Anaphylaxie et eosinophilie. Soc. de Biol. 1914. —

(Aus der Medizinischen Poliklinik in Freiburg i. Br. [Direktor: Prof. *Kurt Ziegler*].)

Über Ursache und Entstehung der Aderlaßlipämie.

Von

Dr. Fritz Edelmann

Assistenzarzt.

(*Eingegangen am 5. Juli 1922.*)

Die pathologischen Formen von Lipämie unterscheiden sich von den physiologischen Zuständen vermehrten Blutfettgehaltes dadurch, daß die letzteren eine, nach Fettzufuhr in der Nahrung auftretende, in ca. acht Stunden abklingende Erscheinung sind, während die ersteren längere Zeit bestehen bleiben und auch bei relativ fettarmer Ernährung zustande kommen. Derartige pathologische Lipämie- oder Lipoidämieformen sind bekannt beim Diabetes mellitus, bei verschiedenen Intoxikationen (Phosphor-, Phlorizin-, Chloroform-, Alkoholvergiftung), nach Pankreasexstirpation, im Hungerzustand, bei Kachexieen und auch bei der Cholämie. Bei der letztgenannten Form kommen allerdings besondere Verhältnisse (vermehrte Lösungsfähigkeit des Serums für Lipoide?) in Frage. Quellen für das im Serum angehäufte Fett sind nach *Rosenfelds* u. a. Untersuchungen nur Nahrungs- oder Depotfett.

Als Ursache für die Fetthäufung im Serum kommt in Betracht: 1. eine mangelhafte Veränderung des in feiner Emulsion im Serum vorhandenen Fettes, so daß es von der Zelle nicht aufgenommen werden kann. *Fischer* u. a. halten nämlich für die Aufnahme des Fettes eine vorhergehende Lösung oder Verseifung desselben für notwendig; 2. eine Schädigung der Capillarwand und der Zellmembran und als Folge davon mangelhafte Resorption; 3. allgemeine Gewebszellschädigung mit gestörtem Zellstoffwechsel und dadurch bedingte mangelhafte Verarbeitung des Fettes; 4. eine Funktionsstörung der Leber; nach *Freudenberg*, *Shibata* u. a. hat die Leber im Fettstoffwechsel die Aufgabe, das zur Verarbeitung bestimmte Fett in eine bestimmte Modifikation (vielleicht Tributyrin) umzuformen, in welcher es allein für den Zellstoffwechsel angreifbar ist; es soll daher eine partielle Schädigung dieser Funktion ebenfalls eine Fettanhäufung im Serum verursachen können.



Was diese Möglichkeiten betrifft, so ist zunächst zu bemerken, daß die Resorption des Fettes von der Gewebszelle in gelöstem Zustande (analog der Darmresorption) wohl anzunehmen ist. Ebenso aber ist durch die Untersuchungen von *K. Ziegler* u. a. erwiesen, daß Fett auch in feinst emulgiertem Zustande von der Zelle aufgenommen werden kann, so daß der Resorptionsmodus der Fette aus dem Darm nicht ohne weiteres auf die parenterale Resorption übertragen werden kann. Eine besondere Rolle spielt ferner bei der Frage der Fettresorption aus dem Serum die Annahme einer Serumlipase, wobei zur Voraussetzung gemacht ist, daß die Resorption nur in verseiftem oder gelöstem Zustande möglich ist. Ursprünglich war das Vorhandensein eines derartigen Fermentes überhaupt zweifelhaft. Nach der von *Rona* und *Michaelis* angewandten Methode (Stalagmometer) ist aber an der Existenz desselben wohl nicht zu zweifeln. Es wäre also die Entstehung einer Lipämie möglicherweise auf ein Versagen dieser Lipase zurückzuführen.

Die experimentelle Erforschung der Lipämiefrage war mit großen Schwierigkeiten verbunden, bis *Boggs* und *Morris* (und fast zu derselben Zeit auch *Morawitz* und *Pratt*) die Aderlaßlipämie beim Kaninchen beschrieben. Die ersteren erklärten diese Erscheinung durch eine Stoffwechselstörung, welche durch den Eiweißverlust bedingt sei. Sie glauben, daß das Fett in Form einer Protein-Calcium-Lecithinverbindung im Serum worhanden sei. *Milne* schreibt die Entstehung der Aderlaßlipämie einer durch die Anämie bedingten schlechten Sauerstoffversorgung und daraus resultierenden verminderten Oxydationsenergie zu. Was den letzten Punkt anbelangt, so ist beim Diabetes mellitus, wo doch gerade die höchsten Lipämiegrade vorkommen, sicher keine verminderte Oxydationsenergie vorhanden (Erhöhung der CO_2-Ausscheidung; *Magnus-Levy*). Außerdem hat *Bieling* nachgewiesen, daß bei der Aderlaßanämie des Kaninchens bis zu 20% Hämoglobin das Kohlensäurebindungsvermögen des Blutes nicht abnimmt, demgemäß keine Säuerung des Blutes und also auch kein Sauerstoffmangel bestehen kann.

Sakai wies an Hand zahlreicher Versuche nach, daß Kaninchen keine Resorptionslipämie bekommen. Eine solche trat nur ein bei anämisierten Kaninchen. Er nahm an, daß beim normalen Kaninchen die Elimination des Fettes aus dem Serum ebenso schnell verläuft wie die Resorption aus dem Darm. Die Aderlaßlipämie war bei fettreicher Ernährung leichter auslösbar wie bei fettarmer. Das Serumfett stammt also nach seinen Ergebnissen sowohl aus dem Nahrungs- als auch aus dem Depotfett. Weiter stellte *Sakai* bei den anämisierten Kaninchen eine Abnahme der Serumlipase fest. Diese Abnahme war nicht proportional der Größe der Aderlässe, konnte

also nicht von der Blutverdünnung herrühren. Sie war, aber nur bei Milchfütterung, ungefähr umgekehrt proportional der Stärke der Lipämie. *Sakai* schreibt diese Verminderung der Lipase einer Schädigung gewisser, aber nicht näher bezeichneter, Lipase bereitender Organe zu. Endlich fand er noch eine mit der Lipämie einhergehende Hypercholesterinämie, welche er durch Lösung von Cholesterin im Serumfett erklärt.

In neuester Zeit hat *Horiuchi* den Lipämiekomplex bei anämisierten Kaninchen genau untersucht. Auch er glaubt als Ursache der Lipämie eine Schädigung von Lipase bereitenden Organen, als welche er Leber, Milz und Lymphknoten ansieht, annehmen zu müssen. Als eine Bestätigung dieser Auffassung könnte die von *Bergel* vertretene, aber bestrittene Lehre vom Lipasegehalt der Lymphocyten herangezogen werden. *Feigl* hat die von *Horiuchi* gefundenen Zahlen vor kurzem bestätigt, ohne auf die Pathogenese der Lipämie an sich weiter einzugehen.

Wie ersichtlich, herrscht also zur Zeit die Neigung vor, die Entstehung einer pathologischen Lipämie rein aus einer Verminderung der Serumlipase zu erklären, resp. eine partielle Organschädigung anzunehmen, welche sich in einer verminderten Produktion von Lipase ausdrückt. Da nun in den genannten Untersuchungen die einzelnen Phasen der Anämisierung und das gesamte Verhalten der Versuchstiere verhältnismäßig wenig berücksichtigt ist, schien eine erneute Prüfung der Entstehung und des Verlaufs experimenteller Aderlaßlipämien gerechtfertigt.

Eigene Untersuchungen.

Die Untersuchuungen wurden so vorgenommen, daß Kaninchen in längeren und kürzeren Intervallen durch verschieden große Aderlässe anämisch gemacht und unter Berücksichtigung des Körpergewichtes, der Blutveränderungen, zum Teil auch der Wasserausscheidung der Gehalt des Serums an Neutralfett und Lipoiden bestimmt wurde. Es wurden insgesemt 16 Tiere verwandt, welche alle nach guter Erholung mehrere Male zu den Versuchen herangezogen werden konnten. Ein Teil der Fettbestimmungen wurde nach der von *Shimidzu* angegebenen Modifikation der Methode von *Kumagawa* und *Suto* ausgeführt. Zum Teil wurde dann das nach der erwähnten Methode erhaltene Gesamtextrakt (Gesamtfettsäuren + Cholesterin + Unverseifbarem) in Chloroform gelöst und das Gesamtcholesterin nach *Autenrieth* und *Funk* bestimmt. Zu dem anderen Teil der Fettbestimmungen wurde die Mikromethode von *Bang* verwandt. Parallelbestimmungen mit der *Kumagawa-Suto*schen Methode ergaben befriedigende Resultate. Die nach *Bang* erhaltenen Werte aller Frak-



tionen sind sämtlich durch Doppelbestimmungen gewonnen. Nicht genügend übereinstimmende Werte wurden verworfen. Ebenso wurden die Blutzucker-, Chlorid- und Trockensubstanzbestimmungen nach den von *Bang* angegebenen Mikromethoden ausgeführt. Auch hier sind sämtliche Werte Mittelwerte aus Doppelbestimmungen. Die Aderlässe wurden aus der Ohrvene mittels der von *Zahn* angegebenen Saugglocke gemacht. Die jeweils angewandte Methode und weitere Einzelheiten sind bei den einzelnen Versuchsreihen erwähnt.

Verdauungslipämie.

Zur Frage der Verdauungslipämie bei Kaninchen wurden zunächst einige Untersuchungen angestellt. Sie ergaben folgendes:

Tabelle I[1]).

	Petrolätherextrakt nach *Bang*			Bemerkungen
	vor der Ölinjektion	2 Stunden nach der Ölinjektion	24 Stunden nach der Ölinjektion	
Kan. 40	0,090	0,107	0,075	Alle 3 Tiere erhielten 5 ccm Ol. olivarum mit Schlundsonde.
Kan. 41	0,059	0,074	0,070	
Kan. 42	0,076	0,072	0,086	

Nach einmaliger reichlicher Fettzufuhr (Olivenöl) tritt im Verlauf der nächsten Stunden keine sichtbare Serumveränderung auf, und es ist auch quantitativ kein wesentlich erhöhter Fettgehalt des Blutes festzustellen.

Tabelle II.

	Gesamtextrakt nach *Kumagawa-Suto*		Bemerkungen
	Kan. 100	Kan. 81	
Bei Rübenfütterung	0,146	0,154	
Nach einer Woche reiner Haferfütterung	0.282	0,260	
Bei Haferfütterung	0,290	0,244	Das Öl wurde mit der Schlundsonde gegeben; es traten keine Durchfälle auf.
Nach tägl. Gabe von 10 ccm Ol. olivarum (4 Tage lang)	0,346	0,310	

Hält man jedoch die Tiere einige Tage hintereinander auf fettreicherer Kost, so tritt eine deutliche Erhöhung des Blutfettgehaltes ein. Außerdem hat *K. Ziegler* nach vorhergehender Hungerperiode eine deutliche mikroskopisch sichtbare Resorptionslipämie beschrieben.

Es ergibt sich daraus, daß beim Kaninchen die Fettaufnahme aus dem Darm sich derart abspielt, daß Resorption und Verwertung

[1]) Die einzelnen Versuche sind jeweils an mehreren Tieren vorgenommen. Da es aber unmöglich ist, sämtliche Protokolle zu veröffentlichen, so enthalten die folgenden Tabellen immer nur Einzelbeispiele einer größeren Anzahl gleichartiger Versuche.



sich im allgemeinen die Wage halten, so daß es nicht zu einer typischen Resorptionslipämie kommt. Bei einseitiger länger dauernder Nahrungsänderung, bei reichlichem Fettgehalt derselben überwiegt aber die Resorption über die Verwertung; ebenso anscheinend auch bei vorausgehender Hungerperiode. Der Unterschied der Fettresorption beim Kaninchen gegenüber anderen Tieren und auch dem Menschen, wie er von *Neisser* und *Bräuning*, *Bang*, *Sakai* beschrieben wurde ist also mehr quantitativer als prinzipieller Natur. Auf die Beziehungen der Resorptionslipämie zur Frage der Serumlipase soll später eingegangen werden.

Aderlaßwirkung.

Es wurden nun zunächst die durch einen einzelnen Aderlaß hervorgerufenen Änderungen des Blutfettgehaltes nachgesehen und außerdem untersucht, in welcher Beziehung die Größe der Aderlässe und die Häufigkeit ihrer Wiederholung zum eventuellen Eintritt einer Lipämie stehen.

Tabelle III.

	Gesamtextrakt nach *Kumagawa-Suto*					Bemerkungen[1])
	vor dem Aderlaß	2 Stunden nach dem Aderlaß	6 Stunden nach dem Aderlaß	8 Stunden nach dem Aderlaß	24 Stunden nach dem Aderlaß	
Kan. 100	0,346	0,280	—	0,338	0,892	Aderlaß v. 30 ccm; nach 2 Std. noch 15 ccm Blut entzogen, nach 8 Std. 18 ccm.
Kan. 81	0,310	0,308	—	0,393	0,494	
Kan. 100	0,217	—	0,244	—		Aderlaß v. 13 ccm
Kan. 81	0,248	—	0,264	—	0,244	

Was die Wirkung *eines einzelnen Aderlasses* anbetrifft, so ist bis zu 2 Stunden nach dem Aderlaß der Fettgehalt des Serums durch die Blutverdünnung etwas herabgesetzt. Nach ca. 4—8 Stunden ist dieser Verlust jedoch wieder ersetzt, ja zum Teil sogar überkompensiert. Nach 24 Stunden ist fast durchweg der Anfangswert wiederhergestellt, wenn keine weiteren Aderlässe mehr gemacht werden; anderenfalls tritt natürlich eine Steigerung ein. Die Größe des einzelnen Aderlasses spielt hierbei nur eine relativ geringe Rolle.

[1]) Bei dem ersten Versuch wurde nach 24 Stunden beiden Tieren nochmals 15 ccm Blut entzogen. Kan. 81. kam ad exitum. Am nächsten Tage wurden bei Kan. 100 noch 15 ccm Blut entzogen. Das Gesamtextrakt hatte inzwischen 2,058 g pro 100 ccm Serum erreicht. Das Tier kam an diesem Tage ebenfalls ad exitum. Das Gewicht fiel während dieser Tage bei Kan. 100 von 3380 auf 2350 g. Bei Kan. 81 von 2800 auf 2000 g.

Tabelle IV.

	Zeitintervall Tag	Größe des Aderlasses ccm	Gesamtextr. n. *Kumag.-Suto*	Bemerkungen
Kan 100.	1.	25	0,210	Das Gewicht schwankte während der
„ „	15.	30	0,207	Zeit zwischen 2920—3200 g.
„ „	23.	25	0,138	Am 19 Tage wurden ebenfalls 25 ccm
„ „	31.	24	0,151	Blut entzogen. Die Anal. ging verloren.
„ 81.	1.	30	0,294	Das Gewicht schwankte auch hier und
„ „	14.	23	0,215	und zwar zwischen 2400—2580 g.
„ „	19.	22	0,157	
„ „	26.	21	0,146	

Mehrere kleine, mittlere und große Aderlässe in großen Zwischenräumen machen dieselben Einzelveränderungen und bewirken auf die Dauer keine Erhöhung des Blutfettgehaltes; dieser nimmt vielmehr in mäßigem Grade, aber ausgesprochen, ab. Die Reparation des Blutverlustes ist vor der Wiederholung des Aderlasses ausgeglichen.

Wird aber eine ***tägliche Entziehung von 20—30 ccm Blut*** vorgenommen, so tritt alsbald eine ***starke Erhöhung des Blutfettgehaltes*** bis auf das 10- und mehrfache des Ausgangswertes ein (vgl. Tabelle III, V, VIII, IX, X). Manche Tiere gingen dabei unter rapidem Kräfteverfall zugrunde; andere erholten sich rasch wieder. Der Fettgehalt des Blutes fiel bei diesen letzteren nach Aufhören der Aderlässe ebenfalls rasch innerhalb 3—4 Tagen wieder auf den Ausgangswert zurück uud zwar lange vor Ersatz der experimentellen Blutverluste.

Tabelle V (Kan. 49).

Datum	Gew. g	Erythroc.	Hgl. %	Größe des Aderlasses ccm	Aussehen des Serums	Gesamtextrakt nach *Kumag., Suto*	Cholesterin nach *Autenr., Funk*	Bemerkungen
13. XII. 20	2450	4 080 000	65	12	etw. trüb	0,456	0,029	
27. XII. 20	2700	4 710 000	75	12	klar	0,324	0,036	
10. I. 21	2890	5 190 000	65	30	klar	0,261	0,025	Am 9., 11., 13.,
11. I. 21	2910	4 080 000	53	20	etw. trüb	0,316	0,026	15. Januar je
12. I. 21	2780	2 750 000	45	20	opalesc.	0,456	0,052	5 ccm Ol. oli-
13. I. 21	2650	2 410 000	30	15	stark op.	0,656	0,054	varum. Sonst
14. I. 21	2700	2 380 000	28	10	milchig	2,060	0,187	Haferfütterung.
15. I. 21	2740	2 430 000	29	12	stark op.	0,824	0,084	
19. I. 21	3000	3 450 000	47	10	klar	0,447	0,045	
1. II. 21	2930	5 080 000	65	18	klar	0,273	0,031	
8. II. 21	3010	4 540 000	60	25	klar	0,325	0,035	Reine Haferfütt.
9. II. 21	2960	4 120 000	50	29	leicht op.	0,226	0,042	
10. II. 21	3000	3 110 000	40	28	etw. op.	0,360	0,061	
11. II. 21	3000	2 420 000	30	30	opalesc.	0,292	0,039	
12. II. 21	2950	2 000 000	25	25	milchig	1,020	0,078	Das Gew. stieg
13. II. 21	3000	1 710 000	23	10	milchig	1,293	0,105	i. d. folg. Tagen
22. II. 21	3000	4 010 000	55	18	klar	0,235	0,035	bis auf 3150 g an.

Die Lipämie trat sowohl bei gewöhnlicher Kost (Hafer und Rüben) als auch bei Fettzufuhr (Olivenöl) deutlich in Erscheinung. In letzterem Falle war die Lipämie aber gegenüber fettärmerer Ernährung leichter auslösbar und bedeutend hochgradiger.

Bestimmungen des *Gesamtpetrolätherextraktes* und des *Cholesterins* ergaben, daß nicht nur das Neutralfett, sondern auch das Gesamtcholesterin, wenn auch absolut in geringerem Maßstabe, an der Erhöhung beteiligt ist.

Die Lipämie trat durchschnittlich bei einer Verminderung der Zahl der Erythrocyten auf ein Drittel des Normalwertes auf (bei ca. 2 Millionen Erythrocyten; 20% Hämoglobin; vgl. Tabelle V). Dieser Grad der Anämie ist indessen nicht in direkte Proportion zu setzen zum Auftreten der Lipämie. Das Wesentliche bleibt stets die in kurzen Zwischenräumen wiederholte Alteration des Blutes und ihre Folgeerscheinungen. Der Grad der Anämie entspricht daher unter den gegebenen Versuchsbedingungen nur der notwendigen Summe von Blutentziehungen, welche imstande ist, diejenige Störung auszulösen, deren Folgeerscheinung die Lipämie ist. Ähnliche Anämiegrade durch langsame sonstige Blutschädigungen hervorgerufen brauchen deshalb nicht notwendig zu einer Lipämie zu führen. Es erscheint mir wichtig, zu betonen, daß danach nicht die Anämie als solche, sondern die durch die Aderlässe hervorgerufenen Reaktionserscheinungen im Gesamtstoffwechsel von Bedeutung sind. Individuelle Schwankungen bezüglich des Eintrittes der Lipämie und des Anämiegrades sind je nach der konstitutionellen Verfassung des Versuchstieres nach oben und unten möglich.

Verhalten des Körpergewichtes.

Interessant ist ferner das Verhalten des Körpergewichtes. Wiederholte in größeren Zwischenräumen ausgeführte Aderlässe haben eine auffallende Labilität der Körpergewichtskurve mit Zunahme und Abnahme zur Folge, die weit über das Maß der durch die Blutentziehungen gesetzten Gewichtsverminderungen hinausgehen.

Tabelle VI.

	Zeitraum	Gesamtextrakt n. *Kumagawa-Suto*	Größe der Aderlässe ccm	Gewicht g	Bemerkungen
Kan. 100	1. Tag	0,312	12	2800	In der Zwischenzeit
„ 100	10. „	0,217	13	3030	tgl. 6—8 ccm Blut entz.
„ 100	20. „	—	—	3400	
„ 81	1. „	0,280	12	2350	In der Zwischenzeit
„ 81	10. „	0,248	13	2370	keine Blutentziehung
„ 81	20. „	—	—	2800	

15*



Bei eine Woche lang wiederholten kleinen Aderlässen zeigt sich anschließend eine sehr deutliche Tendenz zu Gewichtsansatz. Bei häufigen großen Aderlässen tritt dagegen mit dem Auftreten der Lipämie ein deutlicher Gewichtssturz ein, der bei zwei tödlich endenden Fällen innerhalb weniger Tage bis zu einem Drittel des Körpergewichtes betrug (vgl. Tabelle III). Bei den Tieren, die sich wieder erholten, stieg mit dem Geringerwerden der Lipämie das Gewicht wieder an, um häufig höhere Werte als den Anfangswert zu erreichen. Bei einem Tier, bei dem zweimal eine Lipämieperiode im Abstande von $3^1/_2$ Wochen hervorgerufen wurde, blieb beim zweiten etwas geringeren Anstieg des Blutfettgehaltes auffallenderweise der Gewichtssturz aus. Die Lipämie war bei dieser Wiederholung im Gegensatz zu der ersten Lipämieperiode ohne besondere Fettfütterung erzeugt worden (vgl. Tabelle V).

Die Versuche zeigen also, daß *in größeren Zwischenräumen* wiederholte Aderlässe oder *Perioden kleiner Aderlässe* eine gewisse Labilität in den stofflichen Umsetzungen verursachen, welche in einem starken Schwanken der Gewichtskurve zum Ausdruck kommen; bei genügender Verlängerung der Versuchsdauer aber eine deutliche Tendenz zum Gewichtsansatz erkennen lassen. Die assimilatorischen Vorgänge überwiegen schließlich die dissimilatorischen. Um eine einfache Wasserretention kann es sich dabei nicht handeln, da bei konstanter Wasser- und Nahrungszufuhr die *Wasserausscheidungsverhältnisse* durch die Nieren keinerlei Anhaltspunkte für eine Wasserretention, überhaupt kein deutlich erkennbares Verhältnis zwischen Wasserausscheidung und Körpergewicht zu Tage treten ließen. Wie schon erwähnt, zeigt der Fettgehalt des Serums dabei geringe Schwankungen, vorübergehende geringfügige Erhöhungen, mit zunehmendem Körpergewicht aber eine deutliche, wenn auch nicht sehr hochgradige Abnahme. Man kann daraus schließen, daß auch bezüglich der Fettsubstanzen eine Erhöhung und Beschleunigung der assimilatorischen Vorgänge in der Gewebszelle statthat. Die stofflichen Umsetzungen werden also im ganzen erhöht, die Assimilation überwiegt.

Bei *großen täglich wiederholten Aderlässen* kommt es dagegen zu einem rapiden Anstieg des Blutfettgehaltes. Fast regelmäßig tritt auch ein, in manchen Fällen geradezu rapider, Gewichtssturz ein. An der Erhöhung des Blutfettgehaltes nehmen in erster Linie das Neutralfett, aber auch die übrigen Lipoide teil (vgl. auch Tabelle VIII). Die Dauer dieses Zustandes erhöhten Blutfettgehaltes ist experimentell dadurch begrenzt, als weitere Antriebe der Stoffwechselstörung durch weitere Aderlässe nicht mehr möglich sind, ohne das Leben der Tiere aufs Spiel zu setzen. Aufhören der Aderlässe führt

zu alsbaldiger Wiedererholung, die Lipämie schwindet so schnell als sie gekommen, der Gewichtsverlust wird ersetzt, zum Teil sogar überkompensiert. Der genannte Verlauf der Erscheinungen zeigt, daß in diesen Fällen offenbar durch die Aderlässe intensive Reizwirkungen ausgelöst werden, durch welche wahrscheinlich die dissimilatorischen Vorgänge in der Gewebszelle eine abnorme Steigerung erfahren, oder vielleicht auch sekundär die Resorptionsleistung der Gewebszelle geschädigt wird.

Die scheinbar auseinandergehenden Zeichen erhöhter Assimilation und Gewichtszunahme bei wiederholten kleineren Aderlässen auf der einen Seite, und die mangelhafte Fettverwertung, die Lipämie verbunden mit starkem Gewichtsverlust bei täglichen großen Aderlässen auf der anderen Seite dürften kaum durch eine verschiedenartige biologische Wirkung der Aderlässe zu erklären sein. Es ist vielmehr im höchsten Grade wahrscheinlich, daß es sich nur um quantitativ abgestufte Wirkungen prinzipiell gleicher Art handelt. Man hätte sich den Vorgang dann so vorzustellen, daß kleinere Aderlässe den Stoffumsatz in der Zelle zwar erhöhen, daß aber, ähnlich wie bei gesteigerter Muskelarbeit, eine Erhöhung der Assimilation resultiert. Stärkere Protoplasmareizung durch große häufige Aderlässe führt dagegen zu einer Erhöhung (Überreizung) des Stoffumsatzes, bei der die Dissimilation weit überwiegt, ein Stoffansatz infolgedessen nicht mehr möglich ist. Denkbar wäre auch, daß die resorptiven Vorgänge überhaupt durch die funktionelle Überlastung der Gewebszelle leiden. Daß gerade das Fett von diesen Störungen in erster Linie getroffen wird, könnte vor allem dadurch bedingt sein, daß wir es hier mit einem relativ schwer brennbaren Nährmaterial zu tun haben. Befördernd käme hinzu, daß die Fettverbrennung durch den Mangel des Glykogens (Glykogenschwund der Leber vor Auftreten einer Lipämie; *Rosenfeld*, *Morawitz*) — falls das Fett überhaupt in die Leberzellen gelangt — noch weiter erschwert wird.

Die Serumlipase.

Bei dieser Stellungnahme zu den geschilderten Vorgängen ist die Ansicht von der ausschlaggebenden Bedeutung, die ein verminderter Lipasegehalt des Serums auf das Zustandekommen der Lipämie hat (*Sakai* u. a.), nicht berücksichtigt worden. Wir hielten die Vernachlässigung dieser Frage schon aus dem Grunde für berechtigt, weil, wie schon erwähnt, die Aufnahme von Fett in die Zelle in Form feinster Emulsion möglich und erwiesen ist. Trotzdem soll die Möglichkeit der von *Sakai* beobachteten Abnahme des Lipasegehaltes infolge der Aderlässe nicht bestritten werden. Allerdings ist zu der von ihm verwandten stalagmometrischen Methode



zu bemerken, daß eine gegen die Anfangszahlen verminderte Tropfenzahl nicht unbedingt auf eine geringere Menge der Lipase zu beziehen ist, da auch geradeso gut die in gleicher Menge vorhandene Lipase in ihrer Wirkung irgendwie gehemmt sein kann. Nun haben die Untersuchungen von *Koenigsfeld* ergeben, daß bei der Lipämie das Komplement durch das in vermehrter Menge vorhandene Cholesterin gehemmt wird. Es konnte sich also bei der „Verminderung" der Lipase um ähnliche Vorgänge handeln. Auch *Aschoff* hat schon auf diese Möglichkeit hingewiesen. Es haben nun auch Versuche, über die noch besonders berichtet werden soll, ergeben, daß ein Serum mit bestimmtem Lipasegehalt — der durch eine bestimmte Abnahme der Tropfenzahl charakterisiert ist — nach Zusatz von Cholesterin, nicht aber nach Zusatz von Neutralfetten, keine oder doch nur eine unwesentliche Abnahme der Tropfenzahl aufweist. Wir sehen also bei gleichbleibendem Lipasegehalt das eine Mal die lipolytische Wirkung eintreten, nämlich eine Verminderung der Tropfenzahl der Tributyrinlösung, das andere Mal aber diese Wirkung durch Cholesterinzusatz gehemmt. Es ist demnach aus derartigen Untersuchungen nicht ohne weiteres zu schließen, daß bei der Entstehung einer Lipoidämie die Menge des lipolytischen Fermentes abnorm geringer oder seine Produktion pathologisch vermindert sei; es scheint vielmehr ein gleichzeitig hoher Cholesteringehalt hemmend auf die Lipolyse einzuwirken. Das Ferment kann in gleicher Menge vorhanden sein und produziert werden, seine Wirkung bleibt aber aus. Hierfür spricht auch die rasch sich wieder einstellende volle Lipasewirkung bei raschem Abklingen der Lipämie.

Hierher gehört auch die Beobachtung von *Versé*, daß beim Kaninchen bei gleichzeitiger Fett- und Cholesterinfütterung eine deutliche Resorptionslipämie auftritt, während sie bei alleiniger Fettfütterung nicht zustande kommt. Nun hat das Kaninchen normalerweise einen sehr niederen Cholesteringehalt des Serums (*Horiuchi*; eigene Untersuchungen). Es scheint deshalb die Erklärung am naheliegendsten, daß eine gleichzeitig mit einer Fettaufnahme erfolgende Cholesterinaufnahme eine Hemmung der Lipasewirkung bedingt und infolgedessen das Fett in feinster Emulsion deutlicher hervortreten läßt. Der Vorgang bei der Fettresorption und beim Hervortreten einer Verdauungslipämie bei den verschiedenen Tierarten und auch beim Menschen scheint danach wesentlich modifiziert durch den verschieden hohen Cholesteringehalt im Serum. Höherer Cholesteringehalt wie beim Meerschweinchen, Hund und auch beim Menschen läßt infolge hemmender Wirkung des Cholesterins auf die Lipase (und vielleicht dadurch bedingter langsamerer Elimination des Fettes aus dem Serum) eine deutliche Resorptionslipämie hervortreten;

relativ geringer Cholesteringehalt, wie beim Kaninchen, läßt dagegen die Lipase stärker in Aktion treten, die Fettemulsion im Serum hält sich nur in geringen Grenzen, vielleicht geht auch die Elimination des Fettes aus dem Serum rascher von statten. Die Frage, ob die Fette aus dem Serum corpusculär oder gelöst resorbiert werden, läßt sich deshalb vielleicht dahin beantworten, daß wohl stets beide Arten der Resorption in Betracht kommen, daß aber je nach dem Cholesteringehalt des Serums der gelöste Anteil größer oder kleiner ist. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint auch die Bemerkung *Sakais* — der die Abnahme der Lipasewirkung bei anämisierten Kaninchen am sichersten bei gleichzeitiger Milchfütterung nachweisen konnte — in einem besonderen Licht, wenn man in Betracht zieht, daß die Milch relativ beträchtliche Mengen Cholesterin enthält.

Ätherwirkung, histologische Untersuchungen.

Bei seinen Versuchen über Fettresorption beschrieb *K. Ziegler* bei parenteraler peritonealer Injektion von Neutralfett eine außerordentliche Beschleunigung der Resorption desselben bei gleichzeitiger Äthernarkose. Um diesen Einfluß bei der Aderlaßlipämie zu kontrollieren, wurden von zwei Kaninchen vom gleichen Wurf am fünften Aderlaßtage das eine Tier 40 Minuten einer Äthernarkose unterworfen, das andere nicht, und bei beiden Tieren der Fettgehalt des Blutes fortlaufend nachgesehen. Das Ergebnis war folgendes:

Tabelle VII.

	Petrolätherextrakt nach *Bang*				Bemerkungen
	$4^1/_2$ n.	$5^1/_4$ n.	$6^1/_2$ n.	2. Tag $7^3/_4$ v.	
Kan. 32	0,073	0,070	0,075	0,319	
„ 33	0,319	0,284	0,374	1,093	Kan. 33 stand von $4^1/_2$ bis $5^1/_4$ n. unt. Äthereinwirkung

Bei dem nicht narkotisierten Tier war bis zum folgenden Tage eine Steigerung des Blutfettgehaltes um das ungefähr $4^1/_2$fache des Anfangswertes eingetreten; bei dem narkotisierten Tier eine etwa gleiche Erhöhung schon zur Zeit der Narkose, welche Erhöhung bis zum folgenden Tag auf das ca. 10fache des Anfangswertes stieg. Der direkte Einfluß der Äthernarkose gemessen am Blutfettgehalt zeigte sich in einer deutlichen, wenn auch nicht sehr hochgradigen Verminderung. $1^1/_4$ Stunde nach der Narkose setzte die erwähnte Steigerung ein, welche bis zum übernächsten Tage das 17fache des Ausgangswertes erreichte. Daraus scheint ebenfalls hervorzugehen, daß durch die Ätherwirkung die Fettresorption vorübergehend eine leichte Verbesserung erfährt. Auf die durch die Aderlässe hervor-

gerufene Stoffwechselstörung wird jedoch durch die Äthernarkose ein nachhaltiger Einfluß nicht ausgeübt. Um diese Ansicht zu stützen, wurde vor Beginn der Aderlässe und sofort nach der Narkose beiden Tieren jeweils ein Leberstückchen des gleichen Lappens exstirpiert und untersucht.

Bei beiden Tieren waren vor dem Versuch die Leberzellen praktisch fettfrei. Nur in den Epithelien waren vereinzelt Spuren, und etwas mehr und regelmäßiger im periportalen Bindegewebe Fett in feinstkörniger Form nachzuweisen. Bei dem nicht mit Äther behandelten Tier sah man während der mäßigen Lipämie eine ziemlich deutliche Vermehrung des Fettes in der Peripherie einiger Läppchen und zum Teil auch um die Zentralvene herum, und zwar ausnahmslos in feinster Staubform. Teils waren die ganzen Zellen, teils nur die Randzonen derselben mit Fettstäubchen besetzt. Nur ganz selten hatten sich auch kleine Fettkügelchen gebildet. Die Endothelien enthielten nur vereinzelt Fett. Der überwiegende Teil der Leber zeigte keine Fettresorption, trotz der, wenn auch wenig hochgradigen Lipämie. Beim zweiten, mit Äther behandelten Tier, zeigten unmittelbar nach der Äthernarkose die Leberzellen, die im übrigen etwas verbreitert — wie gequollen — aussahen, ziemlich gleichmäßig in den Randzonen Fettkörnchenaufnahme und zwar — im auffallenden Gegensatz zu dem Kontrolltier — nicht in Staub-, sondern in kleinster Tropfenform. Auch die *Kupfer*schen Sternzellen enthielten zahlreicher als in dem vorhergehenden Falle Fettkörnchen. Ein Vergleich der beiden Befunde zeigt also, daß in der Tat die Ätherwirkung eine gewisse Erleichterung der Fettaufnahme und ein Zusammenfließen desselben in Tropfenform zur Folge hat.

Auch bei zwei weiteren Fällen, die auf der Höhe der Lipämie ad exitum kamen, wurden Leber und andere Organe auf ihren zellulären Fettgehalt untersucht. (Vgl. auch Tabelle III.) Der Befund war folgender:

Kan. 100: Leber: Fleckweise in der Peripherie und Zentrum der Acini staubförmiges und kleintropfiges Fett innerhalb der Leberzellen. Überwiegender Teil der Lebersubstanz, ebenso die Endothelien, frei von Fett. In den Gefäßen deutliche Lipämie. *Niere:* Lipämie sehr deutlich auch in den Capillarschlingen. Zellen der Rinde vollkommen frei von Fett. Stützsubstanz der Papillen enthält spärliche Fettröpfchen. Epithelien auch hier frei. *Herzmuskel:* Deutlich hervortretende Lipämie. Muskelfasern frei von Fett. Die Markscheiden der Nerven zeigen eine intensive Fettfärbung. *Milz:* Pulpa, Follikel und Kapsel frei von Fett. Ganz vereinzelte Fettkörnchenzellen. *Dünndarm:* (Jejunum) Epithel frei von Fett (das Tier hat am Tage vorher 10 ccm Olivenöl erhalten). Im lockeren Bindegewebe um die Chylusgefäße äußerst spärlich Fettröpfchen. Clylusgefäße selbst frei von Fett. Ausgesprochene Lipämie.

Kan. 81: Leber: Wie bei Kan. 100 hauptsächlich staubförmiges und feinstkörniges Fett fleckweise in den zentralen und peripheren Läppchenpartien.



Überwiegender Teil des Parenchyms und auch die Endothelien fettfrei. *Niere:* Wie bei Kan. 100: Die Papillen enthalten noch weniger Fett. Die Fettzellen im Hilus der Niere sind zerklüftet, deutlich in Auflösung begriffen, z. T. stark verkleinert. *Milz:* Ebenfalls völlig frei von Fett. *Dünndarm:* Spuren von Fettkörnchen im papillären Bindegewebe, etwas reichlicher wie bei Kan. 100. Epithelzellen völlig frei von Fett.

Kan. 15: (Diesem Tier wurde 5 Tage nach Abklingen der Lipämie — vgl. Tab. X — ein Leberstückchen exstirpiert und untersucht). Es zeigte sich in den Leberzellen ziemlich diffus feinstkörniges Fett, besonders auch im periportalen Bindegewebe reichlich intrazelluläres Fett. In der Umgebung der Zentralvene und in den Endothelien feine Fettkörnchen. Nur der periportale Fettgehalt war etwas gegen die Norm erhöht.

Aus den histologischen Bildern ergibt sich, daß trotz hochgradigster Lipämie — vielleicht mit Ausnahme der Leber — keinerlei Fettresorption nachzuweisen ist. Im Gegenteil, der normale Fettgehalt der Organe, Milz, Nieren usw. ist völlig geschwunden trotz hochgradigster — auch färberisch nachweisbarer — Lipämie. Vergleicht man die beschriebenen Präparate mit solchen, wie sie auf der Höhe einer enteralen oder parenteralen Resorptionslipämie erhalten werden (derartige Präparate wurden mir freundlichst von Prof. *Ziegler* zur Verfügung gestellt), so besteht ein absoluter Gegensatz zwischen dem reichlichen Fettgehalt der Organe beim Normaltier und dem durch Aderlässe lipämisch gemachten Kaninchen. Das Verhalten des Darmes (trotzdem am Tage ante exitum 10 ccm Olivenöl gegeben worden waren, waren in dem einen Fall nur noch geringe Reste, in dem anderen fast nichts mehr von Fett im Darm nachweisbar; außerdem Darmepithelien und Chylusgefäße völlig frei von Fett) beweist, daß die enterale Resorption nicht gestört war. Es sprechen also auch die histologischen Bilder zugunsten der Ansicht, daß in der Tat eine schwere Störung der Fettresorption oder Fettverwertung in den Organzellen durch die Aderlässe hervorgerufen wird.

Wirkung von intravenöser Traubenzucker- und Ringerlösung-Injektion.

In drei Versuchsreihen mit je drei Tieren eines gleichen Wurfes wurden nun noch in Anlehnung an frühere ergebnislose Versuche von *Freudenberg* und auch von *Sakai* Untersuchungen angestellt, ob der Eintritt und die Höhe der Aderlaßlipämie sich beeinflussen läßt 1. durch die intravenöse Zufuhr von Traubenzucker als leicht brennbarem Nährstoff, oder 2. durch intravenöse Infusion einer entsprechenden Menge Ringerlösung als Ersatz der wichtigen durch den Aderlaß entzogenen Salze und einer damit verbundenen Schonung des Salzgehaltes der Gewebszellen. Die Ergebnisse sind aus der folgenden Tabelle (dritte Versuchsreihe) ersichtlich.



Tabelle VIII[1]).

Zeit. Größe der Aderlässe	Primäre Petroläther-fraktion (PI)			Primäre Alkohol-fraktion (AI)			Neutralfett (PII)			Freies Cholesterin (PI minus PII)			Phosphatide, Seifen, Fettsäuren (AI minus AII)			Cholesterinester (AII)		
	Kan. 33	Kan. 32	Kan. 40	Kae. 33	Kan. 32	Kan. 40	Kan. 33	Kan. 32	Kan. 40	Kan. 33	Kan. 32	Kan. 40	Kan. 33	Kan. 32	Kan. 40	Kan. 33	Kan. 32	Kan. 40
1. Tag. Aderlaß 20 bis 30 ccm	0,124	0,099	0,097	0,269	0,282	0,176	0,079	0,057	0,056	0,045	0,042	0,041	0,237	0,205	0,063	0,111	0,145	0,134
2. Tag. Aderlaß 20 bis 30 ccm	0,153	0,129	0,100	0,333	0,323	0,287	0,064	0,050	0,031	0,089	0,079	0,069	0,274	0,261	0,223	0,150	0,149	0,138
3. Tag. Aderlaß 18 bis 23 ccm	0,536	0,217	0,371	0,442	0,441	0,416	0,460	0,149	0,337	0,076	0,068	0,034	0,436	0,396	0,490	0,151	0,177	0,089
4. Tag. Aderlaß je 10 ccm	1,151	0,513	0,356	0,529	0,372	0,421	0,793	0,509	0,162	0,358	0,004	0,194	0,525	0,002	0,342	0,179	0,371	0,193
5. Tag. Kein Aderlaß	0,763	0,457	0,362	0,408	0,431	0,491	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8. Tag. Aderlaß je 5 ccm	0,196	0,069	0,103	0,414	0,322	0,390	0,152	0,041	0,057	0,044	0,028	0,046	0,337	0,231	0,330	0,189	0,168	0,170

[1]) Die Werte für alle 4 Fraktionen sind durch gut stimmende Doppelbestimmungen erhalten und nach der Vorschrift von *Bang* umgerechnet. Die Größe der Aderlässe war bei den 3 Tieren prozentual ihrem Gewicht verschieden.

Kan. 33 (1560 g) erhielt die Aderlässe ohne einen Ersatz der entzogenen Blutmenge.

Kan. 32 (1340 g) erhielt sofort nach dem Aderlaß die der Größe desselben entsprechende Menge 20proz. Traubenzuckerlösung intravenös.

Kan. 40 (1700 g) erhielt sofort nach dem Aderlaß die der Größe desselben entsprechende Menge Ringerlösung intravenös.

Daraus geht hervor, daß sich der Eintritt der Lipämie an sich durch die geschilderten Maßnahmen nicht verhindern läßt. Es zeigt sich aber, allerdings nicht immer gleichmäßig, daß sowohl durch intravenöse Gaben von Traubenzucker- als auch von Ringerlösung die Höhe der Lipämie etwas herabgedrückt, ebenso der Eintritt derselben etwas verzögert wird und die Lipämie im allgemeinen etwas rascher abklingt. Ein gewisser Einfluß ist also unverkennbar. Es liegt nahe, anzunehmen, daß eine Schonung des Salzgehaltes der Gewebe einen begünstigenden Einfluß auf den Ablauf der sonstigen zellulären Umsetzungen ausübt; ebenso scheint die Zufuhr von leicht brennbarem Traubenzucker der Arbeitsleistung der Zellen günstigere Bedingungen zu schaffen. Auf jeden Fall sind die geschilderten Erscheinungen eine weitere Stütze für die Ansicht, daß infolge der häufigen Aderlässe ein erhöhter Reizzustand der Zelle mit erhöhten Dissimilationsvorgängen besteht. Im einzelnen ist noch die Tatsache bemerkenswert, daß bei Bestimmung der einzelnen Lipoide bei dem mit Traubenzucker behandelten Tier der Wert für das veresterte Cholesterin sehr hoch erscheint und fast die ganze Alkoholfraktion einnimmt, während das freie Cholesterin in der Petrolätherfraktion gleichzeitig fast völlig verschwindet. Ob diese Verhältnisse irgendwie in Parallele zu setzen sind mit dem Lipämiekomplex beim Diabetes mellitus, wo ja bekanntlich auch das veresterte Cholesterin dominiert (*Beumer* und *Bürger*; *Klemperer* und *Umber*), ist schwer zu entscheiden. Ebenso unklar ist auch die Rolle, welche die künstlich erzeugte oder die pathologische Hyperglykämie dabei spielt.

Verhalten des Chloridgehaltes und der Trockensubstanz des Blutes während der Aderlaßlipämie.

Es wurden bei 3 Tieren während der Anämisierung fortlaufend neben dem Petrolätherextrakt auch der Chloridgehalt und die Trockensubstanz des Blutes nach *Bang* bestimmt. Die Ergebnisse waren folgende (s. Tabelle IX):

Nach einem einzelnen Aderlaß fällt der Chloridgehalt des Blutes unmittelbar nach dem Aderlaß etwas ab, was durch die gesetzte Blutverdünnung zu erklären ist. Der Ersatz der Salze aus dem Gewebe findet aber in überschüssigem Maße statt, so daß schließlich eine Hyperchlorämie resultiert. Es entspricht dies Verhalten auch den Versuchsergebnissen von *Veil* (dort auch weitere Literatur). Wie aus der Tabelle IX ersichtlich ist, folgt aber bei fortgesetzten Blutentziehungen der erwähnten Hyperchlorämie ein, wenn auch nicht sehr hochgradiges, Absinken des Chloridgehaltes sowohl des Gesamtblutes als auch der Trockensubstanz. Durch Infusion von



Tabelle IX.

Datum und Größe des Aderlasses	Kaninchen 33 (Kontrolltier)				Kaninchen 35 (Ringerlösung)				Bemerkungen
	Prim. Petr.-Extr. nach *Bang*	Trokkensubstanz	Chloridgehalt des Gesamtblutes	Chloridgehalt der Trokkensubstanz	Prim. Petr. Extr. nach *Bang*	Trokkensubstanz	Chloridgehalt des Gesamtblutes	Chloridgehalt der Trokkensubstanz	
31. X. 1921 Aderl. v. je 15 ccm	0,094	16,46	0,511	3,10	0,121	17,76	0,455	2,70	Bei Kan. 35 wurde die entnommene Blutmenge jeweils durch eine entsprechende Menge Ringerlösung ersetzt
1. XI. 1921 Aderl. v. je 10 ccm	0,086	12,68	0,536	4,25	0,091	14,72	0,530	3,60	
2. XI. 1921 Aderl. v. je 15 ccm	0,099	11,42	0,511	4,47	0,070	13,21	0,561	4,25	
3. XI. 1921 Aderl. v. je 15 ccm	0,068	10,44	0,530	5,08	0,078	13,35	0,548	4,10	
4. XI. 1921 Aderl. v. je 15 ccm	0,319	10,80	0,482	4,46	0,091	13,36	0,552	4,13	
5. XI. 1921 Aderl. v. je 10 ccm	1,093	11,45	0,456	3,98	0,102	12,52	0,546	4,36	
7. XI. 1921 Kein Aderlaß	1,620	14,39	0,467	3,25	0,671	13,60	0,565	4,15	

Ringerlösung (Kan. 35) wird dieses Absinken verhindert und dadurch also der Salzgehalt der Gewebe geschont.

Die Trockensubstanz des Blutes nimmt bei fortgesetzten Aderlässen stetig ab. Es erklärt sich dies durch den Verlust corpusculärer und gelöster Blutbestandteile. Beim Auftreten der Lipämie nimmt das Trockengewicht wieder zu, was auf die vermehrte Menge der Fettkörper zu beziehen ist.

Verhalten des Blutzuckers während der Aderlaßlipämie.

Bei 4 Tieren wurde außer dem Blutfettgehalt der Blutzuckergehalt während der Anämisierung fortlaufend verfolgt. Die Ergebnisse waren folgende:

Tabelle X.

Zeit	Kaninchen 15			Kaninchen 4		
	Größe des Aderlasses ccm	Prim. Petr.-Extr. nach *Bang*	Blutzuckergehalt	Größe des Aderlasses ccm	Prim. Petr. Extr. nach *Bang*	Blutzuckergehalt
1. Tag	30	0,121	0,125	30	0,126	0,127
2. „	20	0,074	0,192	28	0,105	0,146
3. „	10	0,482	0,172	16	0,832	0,155
4. „	10	0,440	0,173	15	0,939	0,141
5. „	12	0,550	0,138	6	0,518	0,125
6. „	11	0,602	0,193	—	—	—
7. „	—	0,369	0,159	—	—	—
8. „	—	0,090	0,103	6	0,125	0,129
9. „	6	0,093	0,106	—	—	—

Durch einen einzelnen Aderlaß wird, wie schon mehrere Autoren (Literatur bei *Veil*) festgestellt haben, eine Hyperglykämie erzeugt. Wie aus Tabelle X hervorgeht, ist der Blutzuckerspiegel im Verlauf der Anämisierung starken Schwankungen unterworfen. Dieselben zeigen aber die Tendenz, den Schwankungen des Blutfettgehaltes zu folgen, und man erhält die höchsten Blutzuckerwerte auf der Höhe der Lipämie. Man ist wohl berechtigt, auch dieses Verhalten des Blutzuckerspiegels als einen weiteren Beweis für die Ansicht zu betrachten, daß die Entstehung einer Lipämie auf eine Störung des intermediären Stoffwechsels zurückzuführen ist. Von dieser Zellstoffwechselstörung werden nicht nur die Fettsubstanzen, sondern auch die Kohlehydrate betroffen. Die Schwankungen des Blutzuckergehaltes bei wiederholten großen Aderlässen sind also prinzipiell gleicher Natur, wie diejenigen des Blutfettgehaltes. Sie bleiben allerdings quantitativ stark hinter den Blutfettveränderungen zurück. Die Ursache hierfür dürfte darin gelegen sein, daß wir es bei den Kohlehydraten mit einem sehr viel leichter angreifbaren und brennbaren Stoff zu tun haben.

Zusammenfassung.

Die Aderlässe wirken im allgemeinen durch den Verlust corpusculärer und gelöster Blutbestandteile anregend auf die stofflichen und zellulären Umsetzungen. In größeren Zwischenräumen vorgenommene Blutentziehungen sind im allgemeinen von einer Erhöhung der Assimilation mit erhöhtem Ansatz (Steigen des Körpergewichtes) gefolgt. Die dissimilatorischen Vorgänge werden durch erhöhte Assimilation ausgeglichen bzw. überkompensiert. Große, in kurzen Zwischenräumen wiederholte Aderlässe führen dagegen zu starkem Abbau von Körpersubstanz mit rapidem Gewichtsverlust und zu einer Störung der Aufnahme und der Verwertung des Fettes in der Gewebszelle und als Ausdruck hiervon zu einer starken Erhöhung des Blutfettgehaltes, welche das 10- und mehrfache der Norm erreicht. An dieser Erhöhung ist in erster Linie das Neutralfett, aber auch sämtliche andere im Serum vorkommende Lipoide beteiligt. Es überwiegen hierbei die dissimilatorischen Vorgänge absolut die assimilatorischen. Beide Folgeerscheinungen der Aderlässe sind nicht als prinzipiell verschieden, sondern nur als quantitativ abgestufte Reizwirkung auf die Gewebszellen aufzufassen. Der relativ schwerstbrennbare Nährstoff, nämlich das Fett, wird in erster Linie von den Störungen der Assimilation (diese als Folge der pathologisch erhöhten Dissimilation aufgefaßt) betroffen. Die Störung der Lipasewirkung im Serum ist dabei zwar nachzuweisen, kann aber nicht als ausschlaggebend für die Zurückhaltung (Blockierung)



des Fettes im Serum angesehen werden. Die Störung der Lipasewirkung ist nicht bedingt durch eine verminderte Lipaseproduktion; sie ist nur die Folge der Hemmung der Lipasewirkung durch das gleichzeitig in vermehrter Menge vorhandene Cholesterin. Sie wirkt also im Sinne einer Vermehrung des in feinster Emulsion kreisenden Fettes. Eine Resorptionsstörung allein aus diesem Zustand läßt sich nicht beweisen, da eine Fettaufnahme in die Zellen in feinst emulgierter Form mit Sicherheit nachgewiesen ist. Die Störung bei der Aderlaßlipämie betrifft vielmehr die Aufnahme und Verarbeitung des gelösten wie des ungelösten Blutfettes.

Äthereinwirkung begünstigt in geringem Maße die Aufnahme von Fett in die Gewebszelle, hat jedoch keinen nachhaltigen Einfluß auf den Verlauf der Lipämie.

Intravenöse Zufuhr von Traubenzucker- und Ringerlösung wirkt in geringem Grade als Schutz gegen die durch die Aderlässe hervorgerufene Schädigung. Sie verringert die Höhe und Dauer des lipämischen Zustandes.

Der Kochsalzgehalt des Blutes zeigt, entgegen der vorübergehenden Erhöhung nach einem einzelnen Aderlaß, bei fortgesetzten Blutentziehungen und dadurch bedingten lipämischen Zuständen eine mäßige Verminderung. Intravenöse Salzzufuhr verhindert diese Verminderung.

Der Blutzuckergehalt zeigt bei wiederholten Aderlässen Schwankungen, welche den Veränderungen des Blutfettgehaltes im großen und ganzen gleichsinnig verlaufen. Die Erklärung für diese Schwankungen des Blutzuckerspiegels ist in den gleichen Einflüssen auf den intermediären Stoffwechsel zu suchen, wie für die Lipämie.

Literaturverzeichnis.

Aschoff, L.: Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 1182. — *Autenrieth-Funk:* Die Bestimmung des Gesamtcholesterins im Blut und in Organen. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1243. — *Bang, I.:* Mikromethoden zur Blutuntersuchung. München: J. F. Bergmann 1920. — *Derselbe:* Verfahren zur titrimetrischen Bestimmung der Lipoidstoffe. Biochem. Zeitschr. **90**, 86. 1918. — *Derselbe:* Die Mikrobestimmung der Blutlipoide. Biochem. Zeitschr. **90**, 235. 1918. — *Derselbe:* Über Lipämie. Biochem. Zeitschr. **90** u. **91**. 1918. — *Bergel, S.:* Die Lymphocytose, ihre experimentelle Begründung und biologisch klinische Bedeutung. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilkunde **20**, 36. 1921. — *Beumer* u. *Bürger:* Beiträge zur Chemie des Blutes in Krankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Lipoide. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **13**, 343. 1913. — *Bieling, R.:* Experimentelle Untersuchungen über die Sauerstoffversorgung bei Anämieen. Biochem. Zeitschr. **60**, 421. 1914. — *Boggs* u. *Morris:* Journ. of exp. med. **11**, 553. 1909. — *Feigl, J.:* Chemische Beiträge zur Kenntnis des Lipämiegebietes. Biochem. Zeitschr. **86**, **88**, **90** u. **115**. — *Fischer, B.:* Virchows Arch. **172**, 30 u. 218. — *Freudenberg, E.:* Zur Lehre vom Fettstoffwechsel.



Biochem. Zeitschr. **45**, 467. 1912. — *Horiuchi, J.:* Studies on blood fat. Journ. of biol. Chem. **44**, 345 u. 363. — *Klemperer* u. *Umber:* Zur Kenntnis der diabetischen Lipämie. Zeitschr. f. klin. Med. **65**, 341. 1908. — *Koenigsfeld, H.:* Über die Beziehungen zwischen Komplement- und Cholesteringehalt des Serums. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. — *Kumagawa-Suto:* Ein neues Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Fettes usw. Biochem. Zeitschr. **8**, 212. 1908. — *Magnus-Levy:* Zeitschr. f. klin. Med. **56**, 83. 1905; **60**, 182. 1906. — *Milne:* Über Blutungsanämie. Arch. f. klin. Med. **109**, 401. 1913. — *Morawitz* u. *Pratt:* Einige Beobachtungen bei experimentellen Anämieen. Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 1817. — *Neißer* u. *Bräuning:* Über Verdauungslipämie. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **4**, 747. 1907. — *Rona* u. *Michaelis:* Über Ester- und Fettspaltung im Blute und im Serum. Biochem. Zeitschr. **31**, 345. 1911. — *Rosenfeld:* Fettbildung. Ergebn. d. Physiol. **1**, 651; **2**, 50. — *Sakai:* Zur Pathogenese der Lipämie. Biochem. Zeitschr. **62**, 387. 1914. — *Shibata, N.:* Ein experimenteller Beitrag zur Kenntnis der Fettwanderung usw. Biochem. Zeitschr. **37**, 345. 1911. — *Shimidzu:* Ein Beitrag zur Kumagawa-Sutoschen Fettbestimmungsmethode. Biochem. Zeitschr. 28, 237. 1910. — *Versé:* Über die Blut- und Augenveränderungen bei experimenteller Cholesterinämie. Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1074. — *Zahn:* Zur Technik der Gewinnung größerer Blutmengen im Tierversuch. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 861. — *Ziegler, K.:* Über parenterale Resorption und Transport von Neutralfett. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **24**, 242. 1921. — *Veil:* Der gegenwärtige Stand der Aderlaßfrage. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilkunde **15**, 139.

(Aus dem pharmakologischen Institut [Prof. *Kochmann*] und der medizinischen Klinik [Prof. *Volhard*] der Universität Halle.)

Zur Frage der Blutdrucksteigerung.

I.

Experimentelle Untersuchungen über die Bedingungen der Adrenalinwirkung.

Von

Walter Hülse,
Assistenzarzt der medizinischen Klinik.

(Eingegangen am 17. Juli 1922.)

Inhaltsübersicht.

1. Über den heutigen Stand der Hypertoniefrage.

So wenig Überstimmung bisher in den Fragen über Wesen und Bedeutung der krankhaften Blutdrucksteigerung herrscht, sei es, daß sie im Zusammenhang mit Nierenkrankheiten, sei es, daß sie essentiell, losgelöst von jeder erkennbaren Komplikation, auftritt, so einig ist man sich darin, daß ihr als unmittelbare Ursache erhöhte Widerstände in der Peripherie des Blutkreislaufs durch Verengerung der Arteriolen zugrunde liegen müssen.

Die Frage, ob die Gefäßverengerung anatomisch oder funktionell bedingt ist, kann heute bei *allen* Formen von Hypertonien als in letzterem Sinne ent-

schieden angesehen werden. Denn der alten Lehre von *Gull* und *Sutton*[1]), daß die Hypertonie auf einer Systemerkrankung im Bereiche der Arteriolen, einer arterio-capillary-fibrosis, mit Querschnittsverminderung der gesamten Strombahn beruht, widersprechen sowohl die Sektionsbefunde wie die klinische Erfahrung. Wenn man in älteren Fällen von chronischer Hypertonie auch gewöhnlich in verschiedenen Gefäßgebieten Veränderungen der Arteriolen feststellen kann, so sind sie niemals so ausgebreitet, daß durch eine kompensatorische Erweiterung eine Regulation des Blutdrucks nicht mehr möglich ist. Dazu sind Fälle schwerster Hypertonie bekannt, wo sich außer in den Nieren nennenswerte Veränderungen an den in Betracht kommenden Gefäßen, insbesondere im Splanchicusgebiet, nicht vorfanden (*Volhard* und *Fahr*[2]). Und bei der akuten Hypertonie der akuten diffusen Glomerulonephritis kommt jene Ursache überhaupt nicht in Betracht.

Jene Annahme läßt sich auch gar nicht vereinigen mit der klinischen Beobachtung, daß die Blutdrucksteigerung gerade bei den Fällen, bei denen eine allgemeine Arteriosklerose am ehesten in Frage kommt, die essentielle Hypertonie und die genuine Schrumpfniere, durch große Schwankungen ausgezeichnet ist[3]).

Diese Erfahrungen sprechen bestimmt gegen anatomische und für funktionelle Gefäßverengerungen.

Wenn somit ein erhöhter Vasomotorentonus als unmittelbare Ursache der krankhaften Blutdrucksteigerung allgemein angenommen wird, so weichen die Ansichten in der Frage über die Ursache der allgemeinen Gefäßkontraktion auch heute noch weit auseinander. Die Ursache liegt darin, daß trotz der großen Zahl von Untersuchungen positive Tatsachen in dieser Frage überhaupt nicht bekannt sind.

Als der einzige außer allem Zweifel stehende ursächliche Umstand ist die Beziehung mancher Fälle von Hypertonien zu chronischen Erkrankungen der Nieren anzusehen. Es darf nur auf die Blutdrucksteigerung bei Harnstauung und bei Cystenniere — Fälle, wo es sich sicher nur um isolierte Nierenerkrankungen handelt — hingewiesen zu werden und auf die bekannten Versuche von *Päßler* und *Heinecke*[4]), die nach operativer Verkleinerung einer Niere und Exstirpation der anderen Blutdrucksteigerung auftreten sahen, sobald ein gewisser Grad von Niereninsuffizienz vorlag. Wenn in einzelnen Fällen von Cystenniere trotz bestehender Niereninsuffizienz keine Blutdrucksteigerung auftritt [*E. Kylin*[5])], so berechtigt dieses nicht, die ursächliche Beziehung der Hypertonie zu Nierenerkrankungen gänzlich zu leugnen. Wir wissen gar nicht, auf welchem Wege von

[1]) *Gull* und *Sutton:* Medico-chir. Transaktions **55**, 273. 1872.

[2]) *Volhard* und *Fahr:* Die Brightsche Nierenkrankheit. Berlin: Julius Springer 1914.

[3]) *Pal, J.:* Gefäßkrisen. Leipzig: Hirzel 1905. — *Monakow, P. v.:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**, 129. 1920.

[4]) *Päßler* und *Heinecke:* Verhandl. d. dtsch. pathol. Gesellsch. 1905.

[5]) *Kylin, E.:* Zentralbl. f. inn. Med. 1922, Nr. 3/4.

der Niere aus Gefäßtonus und Blutdruck beeinflußt werden und können daher nicht sagen, welche besonderen Bedingungen sonst noch erfüllt sein müssen, damit eine nephrogene Blutdrucksteigerung auftreten kann.

Diese klinischen Erfahrungen haben den Grund gelegt zu der verallgemeinernden Theorie, daß jeder Blutdrucksteigerung letzten Endes eine Erkrankung der Nieren, speziell ihrer Gefäße, zugrunde liegt[1]). Das Bestechende dieser Theorie liegt darin, daß sie, gestützt auf klinische Erfahrungen, eine anscheinend so vieldeutige Krankheitserscheinung auf eine einheitliche Erkrankung zurückführt.

Nun sind aber doch Tatsachen bekannt geworden, die es wahrscheinlich machen, daß auch auf anderem Wege als durch die Nieren dauernde Blutdrucksteigerungen erzeugt werden können. Es sind Fälle von Hypertonie beschrieben worden, wo nennenswerte Veränderungen an den Nieren, einschließlich ihrer Gefäße, nicht festgestellt werden konnten [*v. Monakow*[2])]. Ich selbst habe anatomisch einen Fall von Hypertonie mit Tod an Hirnblutung untersuchen können, bei dem gerade die Veränderungen an den Nieren so geringfügig waren, daß eine Erklärung der Hypertonie durch eine primäre Erkrankung der Nierengefäße kaum möglich erschien.

Auch bei der akuten diffusen Glomerulonephritis ist es nach den neuesten Untersuchungen sehr fraglich geworden, ob die Blutdrucksteigerung eine Folge der Nierenerkrankung ist. Tatsächlich scheint, worauf *Riegel* und in letzter Zeit besonders *Kylin*[3]) und *Lundberg*[4]) hingewiesen haben, die Blutdrucksteigerung der Nierenerkrankung vorauszugehen. Dieselbe Schädlichkeit, welche die allgemeine Gefäßverengerung verursacht, trifft in gleicher oder besonders starker Weise auch die Nierengefäße und hat sekundär die anderen Erscheinungen der sogen. akuten diffusen Glomerulonephritis zur Folge.

Man muß sich demnach wohl vorstellen, daß der Mechanismus, der zur Blutdrucksteigerung führt, auf verschiedene Weise in Bewegung gesetzt werden kann. Einmal sind es Vorgänge, die sich unter bestimmten Bedingungen primär im Körper entwickeln, wie z. B. bei der akuten Glomerulonephritis unter dem Einfluß einer Infektion (primäre Hypertonie), das andere Mal sind es Veränderungen, die in Beziehung zu der durch gestörte Nierenfunktion bedingten Stoffwechselstörung stehen (sekundäre Hypertonie). Eine

[1]) *Volhard* und *Fahr:* l. c. — *Romberg, E. v.:* Kongr. f. inn. Med. 1904, S. 64. — *Schlayer:* Münchn. med. Wochenschr. 1913, Nr. 2, S. 63.

[2]) *Monakow, P. v.:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**, 129. 1920.

[3]) l. c.

[4]) *Lundberg:* zit. n. Kylin.



Niereninsuffizienz im klinischen Sinne mit Reststickstofferhöhung im Blute ist für die letztere Gruppe nicht in jedem Falle erforderlich.

Sieht man die sekundäre Blutdrucksteigerung als einen von den Nieren ausgelösten kompensatorischen Regulationsmechanismus an [*A. Bier*[1])], um eine ausreichende Ausscheidung der harnfähigen Stoffe aufrechtzuerhalten, so könnte bei sehr langsam einsetzenden Nierenstörungen, wie z. B. bei Fällen von gutartiger Nierensklerose *Volhards*, die Kompensation so vollkommen erreicht werden, daß eine durch Reststickstofferhöhung im Blute kenntliche Niereninsuffizienz für die ganze Dauer des Krankheitsverlaufes ausbleibt (benigne Nephrosklerose mit latenter oder kompensierter Niereninsuffizienz). Für die Harnabsonderung ist nicht nur die sekretorische Leistungsfähigkeit der Nieren maßgebend, sondern auch die Durchblutung. Verminderung der ersteren kann durch Zunahme der letzteren weitgehend kompensiert werden, und diese Kompensation wird um so vollkommener erreicht werden, je länger der Körper Zeit hat, kompensatorisch wirkende Kräfte, in erster Linie Herzhypertrophie, zu entwickeln. Daß mit Eintritt der klinisch erkennbaren Niereninsuffizienz (manifeste Niereninsuffizienz), die nur der Ausdruck des schließlichen Versagens auch der kompensatorischen Maßnahmen ist, der allgemeine Gefäßkrampf zu allgemeiner Ischämie und hochgradiger Oligurie (die sich durch eine Senkung des Blutdruckes bessern läßt), führen kann, vermag die Ansicht von der ursprünglich nützlichen, kompensatorischen Bedeutung jenes Vorganges nicht im geringsten zu berühren. Doch haben spekulative Erörterungen über die Zweckmäßigkeit eines biologischen Vorganges wenig Wert, so lange wir die Bedingungen zu seiner Entstehung nicht klar übersehen.

Die klinischen Erfahrungen bei den renalen sekundären Hypertonien sprechen für die Anschauung, daß die Vermittlung der Blutdrucksteigerung auf chemischem Wege vor sich geht: nur die Nierenerkrankungen gehen mit Blutdrucksteigerung einher, die Neigung zu Stickstoffretention zeigen. Auch die erwähnten Versuche von *Päßler* und *Heinecke* lassen die enge Beziehung von Blutdrucksteigerung und Nierenfunktion deutlich erkennen. In diesen Fällen hat es den Anschein, als wenn retinierte chemische Substanzen die Gefäßmuskulatur direkt oder indirekt zur Kontraktion veranlassen.

Wenn man nun auf Grund dieser klinischen Erfahrungen allgemein geneigt ist, wenigstens für einen Teil der Fälle von Hypertonie, eine solche chemische Vermittlung der Blutdrucksteigerung anzunehmen, so sind wir dann noch ganz im Unklaren darüber, wie diese fraglichen chemischen Stoffe zur Blutdrucksteigerung führen.

---

[1]) *Bier, A.:* Münchn. med. Wochenschr. 1900, Nr. 16, S. 527.

Greifen sie direkt oder auf Umwegen [Nebennieren? *Volhard*[1])] peripher an den Gefäßen an, oder versetzen sie das Vasomotorenzentrum direkt oder reflektorisch[2]) in einen erhöhten Reizzustand, etwa analog der Erregung des Wärmezentrums durch fiebererregende Stoffe beim Fieber [*v. Bergmann*[3])]?

Gewisse klinische Erfahrungen sprechen zweifellos für eine peripher ausgelöste Gefäßverengerung. Es ist sehr auffallend, wie wenig der Blutdruck bei Hypertonien reagiert auf Mittel, die gewöhnlich den zentralen Gefäßtonus beträchtlich herabsetzen, wie z. B. Chloralhydrat (eigene Beobachtungen). *Volhard* hat darauf hingewiesen, daß bei der echten Hypertonie anscheinend *alle* Gefäßgebiete, sogar die Hirngefäße (Pseudourämie, Retinitis albuminurica) von der Gefäßkontraktion betroffen sind, während bei den Blutdrucksteigerungen, die durch nervöse Vermittlung entstehen, die Verengernng der Bauchgefäße von Erweiterung in anderen Gefäßgebieten begleitet ist.

Die Frage der Anwesenheit peripher angreifender pressorischer Stoffe im Blute muß heute als die für das Blutdruckproblem dringlichste bezeichnet werden. Die vielen mühevollen Untersuchungen haben bisher nicht über das Stadium reiner Theorie hinaus zu einer positiven Erkenntnis, weder in bejahendem noch in verneinendem Sinne, geführt. Die Lösung dieser Frage wird die erste Aufgabe systematischer experimenteller Untersuchungen über die Ursache der Blutdrucksteigerung sein.

Unter den chemischen Stoffen, die hier in Frage kommen, hat man in erster Linie an das Adrenalin gedacht. Von französischen Forschern ist sogar ein Krankheitsbild der Hyperepinephrie aufgestellt worden: Hyperplasie der Nebennieren mit vermehrter Ausschüttung von Adrenalin und Hypertonie. Arbeiten aus neuerer Zeit scheinen es auch wahrscheinlich zu machen, daß es länger dauernde Erhöhungen des Blutdruckes ohne Mitwirkung des Adrenalins nicht gibt[4]).

Diese Adrenalintheorie der Hypertonie nimmt an, daß die Vorgänge im Körper, die zur Hypertonie führen, nicht selbst die Gefäßkontraktion verursachen, sondern zunächst die Nebennieren direkt oder indirekt zu einer vermehrten Ausschüttung von Adrenalin veranlassen, welche dann erst den allgemeinen Gefäßtonus erhöht. Infolge der direkten nervösen Verbindung von Niere und Nebenniere [*Jacoby*[5])] wäre dann auch eine rein reflektorische Blutdrucksteigerung denkbar, für welche Erschwerung der Blutzirkulation in der

[1]) *Volhard, F.:* Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen in Mohr & Staehelin, Handb. d. inn. Med. Bd. 3. Berlin: Julius Springer 1918.

[2]) *Frey, W.* und *E. Hagemann:* Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **25**, 271. 1921.

[3]) *Bergmann, v.:* Münchn. m. Wochenschr. 1922, Nr. 3, S. 97 (Ref. ü. Vortr. im Ärztl. Verein Frankfurt a. M. vom 17. X. 21).

[4]) *Anrep:* nach Volhard l. c. S. 1299.

[5]) *Jakoby, C.:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmokol. **29**, 171. 1892.



Niere und Spannungsänderungen der Gefäßwandungen den auslösenden Reiz bilden könnten.

Diese Theorie setzt natürlich voraus, daß eine anhaltende Adrenalinvermehrung im Blute auch eine dauernde Blutdrucksteigerung zur Folge hat. Daß dieses der Fall ist, haben die Versuche von *Kretschmer*[1]) mit Adrenalindauerinfusion gezeigt. Auch vereinzelte klinische Beobachtungen scheinen dies darzutun, bei denen jene im Experiment willkürlich geschaffenen Verhältnisse im Leben gleichsam verwirklicht erscheinen.

Neußer[2]) hat 2 Fälle von Carcinom der Nebennieren beobachtet, die unter dem Bilde der Schrumpfniere mit Drahtpuls und Hirnblutung verliefen. *Volhard* erwähnt in seiner Monographie 2 Fälle von Hypernephrom, die das Bild der hypertonischen Nephritis zeigten, und bei denen durch Entfernung des Tumors die Erscheinungen zum Verschwinden gebracht werden konnten. In den beiden letzten Fällen muß es allerdings von vornherein bezweifelt werden, ob eine Vermehrung der Adrenalinsekretion vorgelegen hat. Hypernephrome nehmen bekanntlich ihren Ursprung fast stets von der Nebennierenrinde, und in Übereinstimmung hiermit hat *Biedl*[3]) Extrakte von Hypernephromen bei Untersuchungen auf Adrenalin stets wirkungslos gefunden. In einem von *Neußer* klinisch als Überfunktion der Nebennieren aufgefaßten Falle stellte aber *Biedl* in dem Extrakt des gefundenen Nebennierencarcinoms eine überaus starke Adrenalinwirkung fest.

Für den Zusammenhang von nephritischer Blutdrucksteigerung und Adrenalin scheint auch ein von *Kunstmann*[4]) mitgeteilter Fall von Morbus Addisonii und chron. Nephritis, der bis zum Ende ohne jede Blutdrucksteigerung verlaufen ist, zu sprechen. *Kunstmann* erklärt dies damit, daß die chronische Nephritis bei Morbus Addisonii den Blutdruck nicht steigern kann, weil zum Zustandekommen der Hypertonie normale Funktion des chromaffinen Systems erforderlich ist.

2. Kurze Besprechung der bisherigen Untersuchungen über den Adrenalingehalt des Blutes.

a) Bei normalem Blutdruck.

Die Angaben über den Adrenalingehalt des normalen Blutes schwanken zwischen Konzentrationen von 1 : 400 000 [*Fraenkel*[5])] und 1 : 2 Milliarden [*Trendelenburg*[6])]. Die Ursache dieser großen Unterschiede ist in der Schwierigkeit des Adrenalinnachweises im Blute begründet. Eindeutige chemische Methoden können nicht in Anwendung gebracht werden, da ihre Empfindlichkeit nicht im entferntesten an die hohen Verdünnungen, in denen das Adrenalin im Blute scheinbar vorhanden ist, heranreicht. Einige der biologischen Methoden weisen gegen reine Adrenalinlösungen eine vielleicht hinreichend hohe Empfindlichkeit auf. Sie sind aber zu wenig spezifisch

[1]) *Kretschmer, W.:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **57**, 423. 1907.
[2]) Zit. nach *Volhard:* l. c., S. 1291.
[3]) *Biedl, A.:* Innere Sekretion **2**, 20. Berlin - Wien: Urban & Schwarzenberg.
[4]) *Kunstmann, G.:* Über einen Fall von chronischer Nephritis mit allgemeinem primären Amyloid. Diss. Erlangen 1913.
[5]) *Fraenkel, A.:* Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. **60**, 395. 1909.
[6]) *Trendelenburg, P.:* idem **79**, 154. 1916.



und gestatten in der bisher geübten Art kaum eine zu beobachtende Blutwirkung eindeutig auf Adrenalin zu beziehen.

Die meisten Arbeiten über den Adrenalingehalt des Blutes haben nur noch historisches Interesse. Sie sind in der Mehrzahl angestellt mit Blutserum. Wie aber *O'Connor*[1]) gezeigt hat, entstehen bei der Blutgerinnung Stoffe, die mit ihrer vasoconstrictorischen Wirkung Adrenalin vortäuschen. Im Plasma des normalen peripheren Venen- und Arterienblutes von Tieren konnte *O'Connor* gefäßverengernde Stoffe nicht nachweisen. *Trendelenburg*[2]) hat mit Berücksichtigung dieser Erkenntnis Untersuchungen mit frischem arteriellen Citratblut von Kaninchen ausgeführt und dann nur an hochempfindlichen Präparaten mit der von ihm weiter ausgearbeiteten *Laewen*schen Froschdurchspülungsmethode eine eben angedeutete Wirkung, die einer Adrenalinkonzentration von $1:1-2$ Milliarden entsprach, feststellen können. Aber auch hier läßt *Trendelenburg* noch die Frage offen, ob es sich nicht auch nur um adrenalinähnliche Körper handelt, die sich nach der Entnahme des Blutes rasch bilden.

Als unbedingtes Erfordernis hat sich weiter herausgestellt, daß zu Untersuchungen über den Adrenalingehalt des Blutes *arterielles* Blut benutzt werden muß, da das Adrenalin bei Entfaltung seiner Wirkung in den Geweben größtenteils aufgebraucht wird. Meine Untersuchungen haben diese von *Elliot*[3]) zuerst geäußerte Ansicht voll bestätigt (s. Abschnitt 8), so daß es als sicher angesehen werden kann, daß das Adrenalin im peripheren Venenblute überhaupt nicht oder wenigstens in noch niedrigeren Konzentrationen als im arteriellen Blute vorhanden ist. Untersuchungen an menschlichem *arteriellem* Blute sind aber der Schwierigkeiten wegen, die der Gewinnung solchen Blutes entgegenstehen, bisher nicht ausgeführt.

b) Bei Hypertonien.

Einwandfreie Untersuchungen über die Adrenalinämie bei den verschiedenen Formen von Hypertonien sind bisher nicht bekannt, da sie sämtlich mit Serum angestellt sind. Nur *Volhard* erwähnt Untersuchungen von *Schuster* mit Blutplasma, die aber stets ein negatives Ergebnis hatten, selbst mit Plasma von Fällen mit Niereninsuffizienz. Da es sich aber um Venenblutplasma handelte, kann diesen Untersuchungen eine Bedeutung nicht beigemessen werden.

Da in den Serumversuchen nur der Gehalt an sog. Gerinnungsstoffen bestimmt wird, ist es nicht verwunderlich, daß die verschiedenen Untersucher zu *außerordentlich verschiedenen Adrenalinwerten* gekommen sind. Denn es ist anzunehmen, daß der Gehalt an solchen Stoffen in den einzelnen Fällen ganz verschieden ist. Unter normalen Verhältnissen mag die Angabe von *Trendelenburg*[4]), daß bei der Gerinnung stets gleiche Mengen erregender Stoffe entstehen, unter der Voraussetzung, daß die Gerinnung unter gleichen Bedingungen erfolgt, zutreffen. Dann würde, wie *Bröking* und *Trendelenburg*[5]) behauptet haben, diesen Serumversuchen wenigstens ein relativer Wert innewohnen. Sicher trifft diese Angabe aber nicht zu bei Fällen von Morbus Brightii. Sobald eine

[1]) *O'Connor, J. M.:* Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. **67**, 195. 1912.

[2]) *Trendelenburg, P.:* l. c.

[3]) Zit. nach *Biedl:* l. c.

[4]) *Trendelenburg, P.:* Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 36, S. 1919.

[5]) *Bröking, E. B.* und *Trendelenburg, P.:* Deutsch. Arch. f. klin. Med. **103**, 168. 1911.



Hydrämie auftritt, muß auch der Prozentgehalt jener Stoffe im Verhältnis der eintretenden Blutverdünnung sinken und demgemäß auch die Wirkung des Serums auf die glatte Muskulatur. In mehreren Versuchen habe ich mich davon überzeugt, daß die Wirkung des Nephritisserums in der Tat in genauem Verhältnis zu der bestehenden Hydrämie steht, daß also das Serum von chronischer Nephritis im allgemeinen weniger wirksam ist, wie normales Serum. Damit stimmen die Ergebnisse von *Schlayer*[1]) und von *Bröking* und *Trendelenburg*, daß im Blutserum bei chronischer Nephritis in der Mehrzahl der Fälle eine Verminderung der Adrenalinkonzentration gefunden wird, überein. Andererseits gibt es Fälle von Nierenkrankheiten mit einer Eindickung des Blutes, besonders die ödembereiten Nephrosen (*Volhard*). Man wird nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß die Angaben über vermehrten Adrenalingehalt des Blutes[2]) bei Nephritis sich auf solche Ödemfälle beziehen.

Außer dem Versuche des direkten Nachweises einer Hyperadrenalinämie hat man sich bemüht, die Adrenalintheorie der Hypertonie auf indirektem Wege durch den Nachweis einer Hyperglykämie wahrscheinlich zu machen.

Wenn ich die bekanntgegebenen Befunde[3]) durch meine eigenen ergänze, möchte ich die Blutzuckerfrage bei Hypertonien als dahin entschieden ansehen, daß bei chronischen Hypertonien, besonders bei der essentiellen Hypertonie, öfter eine leichte Erhöhung des Blutzuckerspiegels vorliegt, die aber in keinem Parallelismus zur Höhe der Blutdrucksteigerung steht, daß aber bei der akuten Hypertonie der akuten diffusen Glomerulonephritis der Blutzuckerwert stets im Bereich des Normalen liegt. Sichere Schlüsse auf eine Hyperadrenalinämie können auch bei den chronischen Hypertonien mit Hyperglykämie nicht gezogen werden, weil jeder Parallelismus der Erscheinungen fehlt und weil die Bedingungen zur Entstehung einer Hyperglykämie z. Z. noch so unübersehbar sind, daß sie den Schluß auf eine ganz bestimmte Organstörung nicht zuläßt.

3. Die Adrenalinwirkung am Gefäßapparat des Frosches.

a) Methode.

Entsprechend dem Ziel der Untersuchungen, die Frage zur Entscheidung zu bringen, ob die Hypertonie auf eine Vermehrung vasoconstrictorischer Stoffe im Blute zurückzuführen ist, mußte eine Methode benutzt werden, die die gesamte gefäßverengernde Wirkung des Blutes zur Darstellung bringt. Diesen Anforderungen genügen nur die Durchströmungsmethoden überlebender Präparate. Da Präparate von Warmblütern nicht in genügender Menge zur Verfügung standen, war die Froschdurchspülungsmethode nach *Laewen-Trendelenburg* die Methode der Wahl.

Wenn das Froschpräparat sich auch durch besonders große Empfindlichkeit gegen gefäßverengernde Reize auszeichnet, so reicht unter den gewöhnlichen Versuchsbedingungen seine Empfindlichkeit doch selten an die hohen Adrenalinverdünnungen heran, wie sie nach den Untersuchungen von *Trendelenburg*, wenigstens im normalen Blut, zu

[1]) *Schlayer:* Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 46, S. 1897.

[2]) *Schur, H.* und *Wiesel, J.:* Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 23 u. 27. — *Kretschmer, W.:* Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1910, S. 731.

[3]) Lit. bei *Härle, F.:* Zeitschr. f. klin. Med. **92**, 124. 1921.



erwarten waren. Daher mußten zunächst im Anschluß an die im Schrifttum bereits vorliegenden Untersuchungen die Bedingungen studiert werden, unter welchen die Adrenalinwirkung besonders stark auftritt, damit die Versuchsanordnungen so geregelt werden konnten, daß hoch empfindliche Präparate mit einiger Regelmäßigkeit erzielt wurden. Um entscheiden zu können, welcher Anteil dem Adrenalin an einer eintretenden Reaktion zukommt, mußte zuvor die Wirkung des Blutes am Froschpräparat genau zergliedert werden, so, daß die Adrenalinnatur eines gefäßverengernden Stoffes eindeutig erkannt werden konnte.

Zur Methodik ist folgendes zu bemerken: die Herstellung der Präparate erfolgte genau nach den Angaben von *Trendelenburg*. Die aus der Venenkanüle abfließende Tropfenzahl wurde als Maß der Änderung der Gefäßweite betrachtet. Die Versuche wurden stets an Präparaten von Rana esculenta angestellt. Da mir zum Teil nur kleine Tiere zur Verfügung standen, machte anfangs das Einführen der Aortenkanüle gelegentlich große Schwierigkeiten. Dieselben lassen sich aber dadurch leicht überwinden, daß die Kanüle in dem Winkel an der Vereinigungsstelle der beiden Aorten, die bei der Entfernung der Eingeweide sorgfältig geschont werden müssen, eingeführt wird. Präparate, die nach längerer Durchströmung die Flüssigkeit auch an anderen Stellen als aus der Venenkanüle, auch nur in ganz geringer Menge abtropfen lassen, sind unbrauchbar.

Bei den Injektionen in den zuführenden Schlauch muß mit peinlicher Sorgfalt darauf geachtet werden, daß sich der Flüssigkeitsspiegel in dem Steigrohr der Mariotteschen Flasche nicht im geringsten verschiebt. Sinkt der Spiegel während der Injektion, so wird die eingespritzte Probe durch die vorbeifließende Durchströmungsflüssigkeit sofort verdünnt und der Ausschlag entspricht nicht mehr der verwendeten Konzentration: das Präparat erscheint dann wenig empfindlich. Erfolgt andererseits die Injektion zu schnell, so antwortet das Präparat auf den entstehenden höheren Druck sofort mit einer Zunahme der Abtropfgeschwindigkeit, die aber fast stets sofort nach Beendigung der Einspritzung von einer Verlangsamung gefolgt ist. Diese Verlangsamung kann bei einer zu schnellen Injektion einer ganz indifferenten Flüssigkeit, wie z. B. der Durchströmungsflüssigkeit selbst, bis zu 20% betragen, also sehr beträchtliche Adrenalinmengen vortäuschen.

Auch bei guter Beherrschung der Technik wird die zu prüfende Lösung nicht als vollkommen unveränderte Flüssigkeitssäule durch das Präparat hindurchfließen. Eine leichte Verdünnung durch die in dem System befindliche Durchströmungsflüssigkeit wird in jedem Falle, schon allein durch Diffusion, eintreten. Um diesen Fehler möglichst klein zu gestalten, muß die Spritzenkanüle möglichst weit aortenwärts bis in den fein ausgezogenen Teil der Aortenkanüle eingeführt werden. Der durch die Verdünnung bedingte Fehler ist verhältnismäßig um so größer, je kleiner die Injektionsmenge ist. Mit zunehmender Menge wächst aber die Schwierigkeit einer vollkommen gleichmäßigen Einspritzung, so daß es technisch schon fast unmöglich ist, 1 ccm jedesmal in genau gleicher Weise in das Präparat hineinzubringen. Um beidem Rechnung zu tragen, bemaß ich bei den eigentlichen Versuchen die Injektionsmenge stets auf 0,5 ccm.

Nur bei sorgfältigster Vermeidung der erwähnten Fehlerquellen können mit der Froschdurchspülungsmethode gute Ergebnisse erzielt werden. Die

Technik der Injektion, die nicht frei von persönlichen Umständen ist, ist für die Genauigkeit des Ausschlages wie für die Empfindlichkeit des Präparates von größter Bedeutung.

Die Adrenalinlösungen wurden vor den einzelnen Injektionen stets aus den Stammlösungen frisch hergestellt. Ebenso wie bei den Lokalanästethika[1]) wird auch bei dem Suprarenin die Wirkung einer Lösung von ihrem Gehalt an (freier Base abhängig sein. Da es kaum möglich ist, zu entscheiden, ob in einer Lösung von salzsaurem Suprarenin eine vollständige Hydrolysierung eingetreten ist und somit die größtmögliche Suprareninwirkung in Erscheinung tritt, schien es ratsam, Lösungen der reinen Base zum Vergleich heranzuziehen. Die Base Supraren. crist. puriss. Höchst) ist bekanntlich in Wasser fast unlöslich. Nach 5—10 Minuten langem leichten Schütteln fand sie sich aber stets ungefähr im Verhältnis von 1 : 20000 in doppelt destilliertem Wasser gelöst. Der Gehalt dieser Stammlösung wurde colorimetrisch gegen Lösungen mit bekanntem Suprareningehalt (aus Supraren. HCl synth. Höchst 1 : 1000 hergestellt) unter Benutzung des von *Zanfrognini*[2]) angegebenen Reagens bestimmt. Diese Basenlösungen sind sehr leicht zersetzlich. Sobald eine stärkere Rotfärbung eintrat, was meist nach 1—3 Stunden geschah, wurden sie stets durch neue ersetzt. Die weiteren Verdünnungen erfolgten stets, wenn in den Protokollen nichts Besonderes angegeben ist, mit der entsprechenden Durchströmungsflüssigkeit.

b) Spontane Empfindlichkeitssteigeruug des Froschpräparates.

Es ist bekannt, daß die Adrenalinempfindlichkeit des Froschpräparates in der ersten Zeit der künstlichen Durchströmung ständig zunimmt. *Trendelenburg*[3]) führt diese Empfindlichkeitssteigerung auf eine allmähliche Beseitigung des Gefäßtonus durch den Druck der auf den Gefäßen lastenden Durchströmungsflüssigkeit zurück. Wenn aber eine solche passive Dehnung der Gefäße einträte, so müßte gleichzeitig mit der Empfindlichkeitssteigerung eine Zunahme der Durchströmungsgeschwindigkeit erfolgen. In Wirklichkeit geht aber der Änderung der Ansprechbarkeit eine stetige Abnahme der Tropfenzahl parallel. Eine Quellung des Gewebes, insbesondere der Gefäßendothelien, durch welche die größere Gefäßweite infolge der Abnahme des Tonus ausgeglichen werden kann, kommt für die Erklärung dieser Erscheinung kaum in Betracht. Denn peripher angreifende Mittel, wie z. B. Äther (*Kochmann*) können ihre Wirkung an den verengten Gefäßen auch bei mehrmaliger Einspritzung genau so entfalten, wie vor der Verengerung. Dabei tritt diese Wirkung so plötzlich ein, und hört auch wieder nach Aussetzen der Äthereinwirkung so schnell wieder auf, daß eine Entquellung und erneute Quellung schwer vorstellbar ist.

Diese prompte Reaktion spricht vielmehr dafür, daß nervöse Einflüsse im Sinne einer stärkeren Tonisierung für die während der

---

[1]) *Gros, O.:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **63**, 80. 1910.
[2]) *Zanfrognini, A.:* Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 40, S. 1752.
[3]) *Trendelenburg, P.:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **63**, 161. 1910.



Durchströmung eintretende spontane Gefäßverengerung die Verantwortung tragen. Und zwar müssen es, da das Zentralnervensystem zerstört ist, periphere Gefäßnervenzentren sein, die erst allmählich, wahrscheinlich unter dem Einfluß einer Entsäuerung der Gewebe infolge der Durchströmung (s. Abschnitt 4b) eines selbständigen Tonus fähig werden.

Wir erkennen somit in der spontanen Empfindlichkeitssteigerung eine Abhängigkeit der Adrenalinempfindlichkeit des Froschpräparates von dem Tonus der Gefäße. Die weiteren Untersuchungen werden eine allgemeine Bestätigung dafür geben, daß die Reizempfindlichkeit für Adrenalin durch tonisierende Stoffe erhöht, durch solche mit tonushemmenden Eigenschaften vermindert wird.

c) Beeinflussung der Adrenalinwirkung durch Hydroxyl- und Wasserstoff-Ionen.

Die ersten Untersuchungen wurden in dem heißen Frühsommer des Jahres 1921 ausgeführt. Die Ergebnisse bei der Nachprüfung in der kälteren Jahreszeit wichen von den zuerst gewonnenen in manchen Hinsicht ab.

Den weiteren Erörterungen seien 2 Protokollauszüge als Versuchsbeispiele beigefügt (Tabelle I und II).

Diese Versuche bestätigen somit zunächst die bekannte Tatsache, daß kleine Alkalimengen an sich eine Gefäßverengerung erzeugen [*Heymann*[1]), *Fleisch*[2])]. Weiter schien auch die Vermutung bestätigt zu werden, daß die Verstärkung der Wirkung des Suprareninum-HCl durch OH-Ionen [*Alday-Redonnet*[3]), *Schmidt*[4])] nur auf eine vollständigere Hydrolysierung des Salzes zurückzuführen ist. Denn diese Verstärkung wurde nur bei Verwendung des salzsauren Salzes beobachtet, während die gefäßverengernde Wirkung der Base in *allen* Versuchen durch die Anwesenheit von OH-Ionen aufgehoben oder wenigstens stark herabgesetzt wurde. Dieses verschiedene Verhalten trat besonders in dem in Tabelle II mitgeteilten Versuch zutage: bei Dauerdurchströmung mit Suprareninum-HCl verursachte eine Injektion der normalen alkalischen Ringerlösung eine deutliche Verstärkung der Gefäßkontraktion, während dieselbe Injektion bei Durchströmung mit Suprareninbase eine teilweise Aufhebung der Wirkung zur Folge hatte. Es muß aber bemerkt werden, daß die Versuche mit salzsaurem Suprarenin auch nicht eindeutig verliefen: in einem Teil der Versuche wurde auch die Suprarenin-

[1]) *Heymann, P.:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **90,** 27. 1921.
[2]) *Fleisch, A.:* Zeitschr. f. allg. Physiol. **19**, 269. 1921.
[3]) *Alday-Redonnet, Th.:* Biochem. Zeitschr. **110**, 306. 1920.
[4]) *Schmidt, A. K. E.:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **89**, 144. 1921.



Tabelle I. (Aus Protokoll 30.)

6. VI. 21. **Rana esculenta. Von 12h 45′ ab mit bicarbonatfreier Frosch-Ringer-lösung durchströmt.**

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Minute	Änderung der Tropfenzahl in %
4h 05′	0,7% NaCl-Lösung		28,6	
4h 27′	dgl.	0,5 ccm Sup. HCl	27,9	
4h 28′	dgl.	1 : 50 Millionen	23,1	– 17,2
4h 30′	dgl.		25,0	
4h 50′	dgl.	0,5 ccm Sup. basic.	27,9	
4h 51′	dgl.	1 : 50 Millionen	18,8	– 32,4
4h 55′	dgl.		25,0	
5h 05′	0,7% NaCl-Lösung + 1% n/100-NaOH		30,0	
5h 20′	dgl.	0,5 ccm Sup. HCl	30,0	
5h 21′	dgl.	1 : 50 Millionen	21,4	– 28,7
5h 25′	dgl.		27,2	
5h 40′	dgl.	0,5 ccm Sup. basic.	27,2	
5h 41′	dgl.	1 : 50 Millionen	25,0	– 8
5h 46′	dgl.		27,2	
6h 15′	0,7% NaCl-Lösung + 3% n/100-NaOH		27,2	
6h 32′	dgl.	0,5 ccm Sup. HCl	20,0	
6h 33′	dgl.	1 : 50 Millionen	18,2	– 9
6h 35′	dgl		19,4	
6h 43′	dgl.	0,5 ccm Sup. basic.	20,0	
6h 44′	dgl.	1 : 50 Millionen	20,0	0
6h 45′	dgl.		20,0	
6h 48′	dgl.		20,0	
6h 56′	Normal-Ringer		20,0	
7h 15′	dgl.	0,5 ccm Sup. HCl	22,2	
7h 16′	dgl.	1 : 50 Millionen	16,6	– 25,2
7h 20′	dgl.		18,8	
7h 32′	dgl.	0,5 ccm Sup. basic.	21,4	
7h 33′	dgl.	1 : 50 Millionen	20,0	– 6,5
7h 35′	dgl.		20,0	
7h 40′	0,7% NaCl-Lösung		20,6	
7h 58′	dgl.	0,5 ccm Sup. HCl	20,6	
7h 59′	dgl.	1 : 50 Millionen	16,6	– 19,4
8h 05′	dgl.		19,4	
8h 15′	dgl.	0,5 ccm Sup. basic.	20,0	
8h 16′	dgl.	1 : 50 Millionen	12,0	– 40
8h 20′	dgl.		16,2	

HCl-Wirkung durch Alkali deutlich abgeschwächt. Darauf gerichtete Prüfungen ergaben, daß geringfügige Zeitunterschiede von der Herstellung der Lösung bis zum Augenblick der Injektion schon ausreichten, um diesen verschiedenen Einfluß des Alkali hervorzubringen. Es blieb daher kein Zweifel, daß in diesen Ergebnissen nur die adrenalinzerstörende Wirkung des Alkali in Erscheinung trat, der die Base natürlich schneller anheimfällt als das salzsaure Salz.



Tabelle II. (Aus Protokoll 33.)

9. VI. 21. **Rana esculenta. Von 1h 30′ ab mit bicarbonatfreier Frosch-Ringerlösung durchströmt.**

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Minute	Änderung der Tropfenzahl in %
6h 25′	bic.-freie Ringerlösung		30	
6h 28′	bic.-freie Ringerlösung + Supr. HCl 1 : 10^8		30	
6h 32′	dgl.		26,1	
6h 35′	dgl.		21,4	
6h 36′	dgl.	0,5 ccm Normal-Ringer-	21,4	
6h 37′	dgl.	lösung	17,1	— 20
6h 40′	dgl.		20,0	
6h 42′	bic.-freie Ringerlösung		20,0	
6h 55′	dgl.		28,6	
7h 03′	bic.-freie Ringerlösung + Supr. basic. 1 : 10^8		28,6	
7h 06′	dgl.		24,0	
7h 09′	dgl.	0,5 ccm Normal-Ringer-	17,1	
7h 10′	dgl.	lösung	19,4	
7h 11′	dgl.		21,4	+ 25
7h 13′	dgl.		18,6	
7h 20′	bic.-freie Ringerlösung		17,6	
7h 40′	dgl.		27,2	
7h 43′	dgl.	0,5 ccm Normal-Ringer-	27,2	
7h 44′	dgl.	lösung	24,0	— 11,7
7h 48′	dgl.		27,2	
7h 51′	dgl.	0,5 ccm bic.-freie Ringer-	27,2	
7h 52′	dgl.	lösung	27,2	0
7h 53′	dgl.		27,2	
7h 55′	dgl.		27,2	

Da die Schnelligkeit der Suprareninzerstörung von der Temperatur in hohem Maße abhängig ist, war damit zu rechnen, daß die Versuche bei niedrigerer Außenwärme einen anderen Verlauf nehmen würden. Diese Vermutung wurde durch die Nachprüfungen in kälterer Jahreszeit bestätigt: jetzt wurde sowohl die Wirkung des Suprareninum-HCl wie die der Base *regelmäßig* durch Alkali verstärkt (Tabelle III). Dabei zeigte sich eine Abhängigkeit dieser Sensibilisierung von der Alkalikonzentration derart, daß die Suprareninempfindlichkeit in dem Maße der Tonisierung durch Alkali stieg. Aber auch unterschwellige Alkalimengen, die selbst ohne Einfluß auf die Gefäßweite waren, ließen noch eine geringe Steigerung der Reizempfindlichkeit der Gefäße gegen Suprarenin oft deutlich erkennen (vorletzter Versuch in Tabelle III).

Sowohl die zuletzt angeführte Tatsache, als auch die Anordnung der Versuche zeigen ohne weiteres, daß es sich nicht um eine einfache Summation von Alkali- und Adrenalinwirkung handeln kann. Aus der in den Versuchen durchgeführten Maßnahme, daß zur Ver-

Tabelle III (aus Protokoll 109).

27. X. Rana esculenta. Von 11^h 30′ ab mit bicarbonatfreier Frosch-Ringer-lösung durchströmt.

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Minute	Änderung der Tropfenzahl in %
4^h 25′	bic.-freie Ringerlösung	0,5 ccm Sup. HCl 1 : 10^8	23,1	
4^h 26′	dgl.		20	— 13,3
4^h 40′	dgl.		24	
4^h 45′	dgl.	0,5 ccm Sup. basic. 1 : 10^8	25	
4^h 46′	dgl.		16,6	— 33,6
5^h	bic.-freie Ringerlösung + 3 % $^n/_{100}$-NaOH		24	
5^h 10′	dgl.	0,5 ccm Sup. HCl 1 : 10^8	20	
5^h 11′	dgl.		7,5	— 62,5
5^h 30′	dgl.		17,1	
5^h 40′	dgl.	0,5 ccm Sup. basic. 1 : 10^8	18,8	
5^h 41′	dgl.		4,0	— 78,9
6^h 10′	bic.-freie Ringerlösung		14,6	
6^h 45′	dgl.		20,6	
6^h 48′	bic.-freie Ringerlösung + 1 % $^n/_{100}$-NaOH		20,6	
7^h 05′	dgl.	0,5 ccm Sup. HCl 1 : 10^8	20,0	
7^h 06′	dgl.		12,5	— 37,5
7^h 20′	bic.-freie Ringerlösung		18,8	
7^h 45′	dgl.	0,5 ccm Sup. HCl 1 : 10^8	19,4	
7^h 46′	dgl.		15,4	— 20,6
7^h 58′	dgl.		18,2	

dünnung des Suprarenins stets die Durchströmungsflüssigkeit benutzt wurde, ergibt sich, daß durch die Injektion keine Änderung in der OH-Ionenkonzentration im Froschpräparat eintritt, daß demnach der ganze Anschlag in der Gefäßweite allein auf Suprarenin bezogen werden muß.

Alday-Redonnet hat die Vermutung ausgesprochen, daß die Adrenalinverstärkung durch Alkali darauf beruht, daß nicht dem Adrenalin selbst, sondern nur seinen Zersetzungsprodukten, deren Bildung durch Alkali gefördert wird, die gefäßverengernde Wirkung zukommt. Dem widersprechen jedoch unsere ersten Versuche: durch die die Suprareninzerstörung fördernde hohe Außenwärme wurde die Suprareninwirkung oft restlos beseitigt.

Gegen jene Anschauung spricht auch folgende Beobachtung: gelegentlich wurde bemerkt, daß am Beginn der Durchströmung mit alkalischer Ringerlösung eine kurzdauernde Gefäßerweiterung eintrat, der die gewöhnliche Gefäßverengerung schnell folgte. Aus der als Beispiel angeführten Tabelle IV ist zu ersehen, daß eine Suprareninprobe, die nach Eintritt der Gefäßverengerung von starker

Wirkung ist, im ersten Stadium der Durchströmung die Durchflußgeschwindigkeit gar nicht ändert, obwohl der Einfluß des Alkali auf die Adrenalinzerstörung in beiden Fällen der gleiche sein muß. Um eine Lähmung im gefäßverengernden Apparat der Gefäße, welche eine Verengerung nicht eintreten läßt, kann es sich nicht handeln, weil die durch Alkali erweiterten Gefäße auf andere Reize deutlich reagieren: sie verengern sich auf mechanische Plexusreizung und nach Injektion von hypotonischen Lösungen ebenso prompt. wie sie sich z. B. auf Äther erweitern. Diese Empfindlichkeit der Gefäße auf andere Reize spricht auch dagegen, daß die Verengerung auf Suprarenin deswegen ausbleibt, weil aktive vasodilatatorische Nervenapparate in den Gefäßen durch das Alkali in erhöhte Erregung versetzt werden oder daß die Gefäßmuskulatur gelähmt ist. Es dürfte sich vielmehr um eine Verminderung des Gefäßtonus handeln (siehe Abschnitt 4 g).

Tabelle IV (aus Protokoll 110).

28. X. 21. Rana esculenta. Von 12^h 40′ ab mit bicarbonatfreier Frosch-Ringerlösung durchströmt.

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Minute	Änderung der Tropfenzahl in %
5^h 25′	bic.-freie Ringerlösung		24	
5^h 28′	bic.-freie Ringerlösung + 2,5 % $^n/_{100}$-NaOH		24	
5^h 30′	dgl.		26,1	
5^h 32½′	dgl.	0,5 ccm Sup. basic.	30,0	
5^h 33′	dgl.	1 : 50 Millionen	30,0	0
5^h 34′	dgl.		30,0	
5^h 35′	dgl.		28,4	
5^h 46′	dgl.	0,5 ccm Sup. basic.	18,1	
5^h 47′	dgl.	1 : 50 Millionen	9,1	— 50
6^h	dgl.		15,0	

Der Gefäßverengerung als typischer Alkaliwirkung steht eine Gefäßerweiterung durch schwach konzentrierte Säuren gegenüber [***Fleisch***[1]), *Adler*[2]), ***Krogh***[3]]. Ebenso wie frühere Untersucher konnte auch ich diese Gefäßerweiterung nicht in jedem Falle erreichen. In der Mehrzahl meiner Versuche war aber der gefäßerweiternde Einfluß geringer HCl-Mengen ($^n/_{1000}$) sehr deutlich. ***Fleisch***[4]) und *Adler*[2]) führen mehrere der Umstände an, die das Ausbleiben der Dilatation bedingen können. In Hinsicht auf das Ziel dieser Untersuchungen wurde von einer Zergliederung der direkten Säureein-

[1]) *Fleisch, A.:* Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **171**, 77. 1918.
[2]) *Adler, L.:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **91**, 81. 1921.
[3]) *Krogh, A.:* Journ. of physiol. **53**, 399. 1920.
[4]) *Fleisch, A.:* Zeitschr. f. allg. Physiol. **19**, 269. 1921.

wirkung abgesehen und nur der Einfluß auf die Adrenalinempfindlichkeit des Froschpräparates geprüft.

Entsprechend dem Tonusverlust wird die Adrenalinempfindlichkeit der Gefäße durch Säuren stark herabgesetzt, bzw. aufgehoben (Tabelle V). Ein gewisser Anteil dieser Wirkung fällt aber zweifellos auf die mangelhafte Hydrolysierung bzw. die Bildung von Suprarenin-HCl aus der Base in der mit Salzsäure versetzten Lösung. Dafür sprechen besonders die Befunde von *Heymann*[1]), der, obwohl er durch Säure Gefäßverengerungen erzielte, auch eine Abnahme der Adrenalinempfindlichkeit feststellte.

Tabelle V (aus Protokoll 10).

28. IV. 21. Rana esculenta von 1^h 30′ ab mit bicarbonatfreier Ringer-Lösung durchströmt.

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Minute	Änderung der Tropfenzahl in %
5^h 46′	bic.-freie Ringerlösung	0,5 ccm Sup. HCl 1 : 10^8	18,7	
5^h $47^1/_2$′	dgl.		10,3	— 45
5^h 50′	dgl.		12,2	
6^h	bic.-freie Ringerlösung		17,6	
	+ $^n/_{1000}$-HCl-Gehalt		21,4	
6^h 03′				
6^h 05′			23,1	+ 31
6^h 08′		0,5 ccm Sup. HCl 1 : 10^8	23,1	
6^h 09′			23,1	0
6^h 10′			22,2	
6^h 15′			22,2	

Ganz kleine Säuremengen, die selbst die Gefäßweite nicht verändern — z. B. $^n/_{10000}$-HCl — können unter solchen Umständen, unter denen die Suprareninzerstörung sehr schnell erfolgt (in leicht alkalischer Lösung bei hoher Außenwärme) eine verstärkte Suprareninwirkung hervorrufen. Bei diesen geringen Konzentrationen tritt nur die die Suprareninzerstörung hemmende Eigenschaft der Säure-Ionen in die Erscheinung. Es sei in diesem Zusammenhange auf die Untersuchungen von *Kretschmer*[2]) hingewiesen, der in Blutdruckversuchen bei Säureinfusion eine beträchtliche Verlängerung der Blutdrucksteigerung durch Suprarenin beobachtete.

In den Versuchen mit Alkali und Säure läßt sich demnach eine enge Verknüpfung von Tonisierung und Sensibilisierung der Gefäße deutlich erkennen. Bei der Beziehung von Suprareninempfindlichkeit und OH-Ionen handelt es sich nicht um eine einfache Summierung, sondern um eine Potenzierung gleich gerichteter Wirkungen.

[1]) l. c.

[2]) *Kretschmer, W.:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **57**, 438. 1907.

d) Beeinflussung durch Kalium-Chlorid.

Nach den angeführten Versuchsbeispielen (Tabelle VI und VII) hat das KCl eine dem Alkali gleichsinnige Wirkung auf die Suprareninempfindlichkeit der Froschgefäße. Auch bei KCl machte sich das von der Temperatur abhängige gegensätzliche Verhalten bemerkbar. Nur ist der Einfluß von KCl lange nicht so stark, wie der von Alkali. Die Vermutung, daß die Abhängigkeit der Kaliwirkung von der Temperatur auch durch eine die Suprareninzerstörung begünstigende Eigenschaft des Kalis verursacht sei, wurde durch Reagensglasversuche bestätigt: ein Vergleich der Suprareninzersetzung in KCl-Lösungen mit solchen in Wasser oder gleich konzentrierten Kochsalzlösungen zeigt, daß sie in der ersteren, besonders bei Brutschranktemperatur, sehr viel schneller erfolgt. Diese Erscheinung ist auch nicht überraschend, da bekannt ist, daß das Kalium im Ablauf chemischer Umsetzungen als Katalysator wirken kann[1]).

Tabelle VI (aus Protokoll 20).

22. V. 21. Rana esculenta. Von $12^h\ 10'$ ab mit 0,7 % NaCl-Lösung durchströmt.

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Minute	Änderung der Tropfenzahl in %
$5^h\ 20^1/_2{}'$	0,7 % NaCl-Lösung	0,5 ccm Sup. HCl $1,10^8$	27,2	
$5^h\ 21'$	dgl.		22,2	— 18
$5^h\ 25'$	dgl.		23,1	
$5^h\ 40'$	dgl.	0,5 ccm Sup. bas. $1:10^8$	25	
$5^h\ 41'$	dgl.		15,0	— 40
$5^h\ 45'$	dgl.		23,1	
$5^h\ 56'$	0,7 % NaCl-Lösung + 0,05 % KCl		25	
$6^h\ 20'$	dgl.	0,5 ccm Sup. HCl $1:10^8$	24	
$6^h\ 21'$	dgl.		18,2	— 26
$6^h\ 25'$	dgl.		22,2	
$6^h\ 40'$	dgl.	0,5 ccm Sup. bas. $1:10^8$	25	
$6^h\ 41'$	dgl.		18,7	— 25,2
$6^h\ 47'$	dgl.		22,2	
$6^h\ 50'$	0,7 % NaCl-Lösung + 0,1 % KCl		23,1	
$7^h\ 05'$	dgl.	0,5 ccm Sup. HCl $1:10^8$	23,1	
$7^h\ 06'$	dgl.		14,3	— 38
$7^h\ 09'$	dgl.		18,7	
$7^h\ 25'$	dgl.	0,5 ccm Sup. bas. $1:10^8$	25	
$7^h\ 26'$	dgl.		20	— 20
$7^h\ 30'$	0,7 % NaCl-Lösung		23,1	
8^h	dgl.	0,5 ccm Sup. HCl $1:10^8$	24	
$8^h\ 46'$	dgl.		18,8	— 21
$8^h\ 55'$	dgl.		21,4	

[1]) *M. Kochmann* hat in analoger Weise über eine Verstärkung der Wirkung von Novocainchlorid durch Kaliumsulfat berichtet. Vortr. im Verein der Ärzte zu Halle. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 29, S. 858.

Tabelle VII (aus Protokoll 106).

22. X. 21. **Rana esculenta. Von 1^h an Durchströmung mit 0,7 % NaCl-Lösung.**

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Minute	Änderung der Tropfenzahl in %
4^h 25′	0,7 % NaCl-Lösung	0,5 ccm Sup. bas.	23,1	
4^h 26′	dgl.	1 : 50 Millionen	17,6	— 23,8
4^h 33′	dgl.		21,4	
4^h 25′	dgl.	0,5 ccm Sup. bas. 1 : 10^8	22,2	
4^h 36′	dgl.		20	— 10
4^h 45′	0,7 % NaCl-Lösung + 0,1 % KCl		21,4	
4^h 55′	dgl.	0,5 ccm Sup. bas. 1 : 10^8	22,2	
4^h 56′	dgl.		14,3	— 35,6
5^h	dgl.		18,8	
5^h 48′	dgl.	0,5 ccm Sup. bas.	21,4	
5^h 49′	dgl.	1 : 50 Millionen	9,0	— 58
5^h 55′	0,7 % NaCl-Lösung		17,6	
6^h 05′	dgl.	0,5 ccm Sup. bas. 1 : 10^8	20,6	
6^h 06′	dgl.		14,6	— 29
6^h 10′	dgl.		15,3	
6^h 15′	dgl.	0,5 ccm Sup. bas. 1 : 10^8	20	
6^h 16′	dgl.		16,6	— 17
6^h 22′	dgl.		18,8	

Im Gegensatz zu den Hydroxylionen übt aber das K-Ion keine nachweisbare Tonisierung der Gefäße aus. Wenn bei höheren Kalikonzentrationen — die Grenzkonzentration lag bei den einzelnen Präparaten in verschiedener Höhe — eine Gefäßverengerung mit Abnahme der Adrenalinempfindlichkeit eintritt, so findet diese Erscheinung darin ihre Erklärung, daß das Kali in größeren Mengen eine „Giftwirkung" auf die Gefäße ausübt. Denn solche verengten Gefäße verhalten sich auch gegen mechanische Nervenreize mehr oder weniger refraktär. Eine Analogie zu dieser Kaliwirkung ergibt sich aus den Untersuchungen am quergestreiften Muskel, wo sich ein ähnliches Verhalten verschiedener Kalikonzentrationen findet [*Overton*[1])]. Die Höhe der Kalikonzentrationen ist daher maßgebend, ob eine Sensibilisierung (***Alday-Redonnet*** l. c.) oder eine Abnahme der Empfindlichkeit (***Schmidt*** l. c.) zutage tritt.

Einen grundsätzlichen Unterschied zwischen Alkali- und Kalisensibilisierung kann man aus der Tatsache, daß das Kali in den wirksamen Konzentrationen selbst den Gefäßtonus nicht beeinflußt, nicht entnehmen. Auch das Alkali hat in sehr geringen Mengen keinen Einfluß auf den Kontraktionszustand der Gefäße.

---

[1]) Nach *Nagel, W.:* Handb. d. Physiol. d. Menschen, Braunschweig 1909, Bd. IV, S. 497 ff.

e) Beeinflussung durch Calciumchlorid.

Entsprechend den Untersuchungen über die Erregbarkeit der quergestreiften Muskulatur (*J. Loeb*[1]) entfaltet das Calcium auch an der glatten Muskulatur der Gefäße innerhalb gewisser Konzentration eine die Erregbarkeit hemmende Wirkung: es schwächt die Adrenalinempfindlichkeit deutlich ab. Adrenalinmengen, die beträchtliche Gefäßverengerungen auslösen, können durch Vorbehandlung des Präparates mit $CaCl_2$ ihrer Wirkung gänzlich beraubt werden. Durch diese Feststellungen gewinnen die von mir[2]) gemachten klinischen Beobachtungen, daß der Blutdruck bei der akuten diffusen Glomerulonephritis durch Calcium anscheinend in spezifischer Weise beeinflußt werden kann, experimentelle Stützen. Dabei besitzt das Ca aber selbst eine ausgesprochene Gefäßwirkung: besonders solche Gefäße die sich in einem gewissen Kontraktionszustand befinden, werden durch kleine Ca-Mengen deutlich erweitert.

Da diese von mir im Anschluß an die klinischen Untersuchungen angestellten Beobachtungen von *Schmidt* in zum Teil schon längere Zeit zurückliegenden Untersuchungen (1914) bestätigt und eingehend beschrieben sind[3]), kann von einer Wiedergabe von Versuchsprotokollen Abstand genommen werden.

Meine Versuche mit höheren $CaCl_2$-Konzentrationen sind nicht ganz eindeutig verlaufen. Es soll daher der Hinweis genügen, daß auch beim Calcium durch Änderung der Konzentrationen möglicherweise eine Abschwächung oder eine Sensibilisierung erzeugt werden kann.

f) Beeinflussung durch Kochsalz und durch Änderung der molekularen Konzentration.

Die Suprareninerregbarkeit der Froschgefäße ist ebenso wie die der quergestreiften Muskulatur[4]) an die Gegenwart von Na-Ionen gebunden. Daß es das Kation ist, welchem diese Funktion zukommt, ergibt sich daraus, daß das NaCl durch andere Natriumsalze in isotonischer Konzentration weitgehend ersetzt werden kann (siehe Abschnitt 4 g.). Wird die Konzentration der zur Durchströmung benutzten froschphysiologischen NaCl-Lösung (0,6 $^0/_0$) verringert, so ist zunächst eine Gefäßverengerung mit gesteigerter Reizempfindlichkeit für Suprarenin zu beobachten. Dieser anfänglichen Sensibilisierung folgt aber bei Dauerdurchströmung mit hypotonischen NaCl-

[1]) *Loeb, J.:* Vorlesungen über die Dynamik der Lebenserscheinungen. Leipzig 1906.

[2]) *Hülse, W.:* Zentralbl. f. inn. Med. 1920, Nr. 25.

[3]) *Schmidt, A. K. E.:* l. c.

[4]) *Nagel, W.:* l. c.

Lösungen eine verminderte Erregbarkeit, die bis zu völliger Unempfindlichkeit führen kann (siehe Tabelle VIII).

Geringe Erhöhungen der NaCl-Konzentration können eine leichte Erhöhung der Reizempfindlichkeit mit sich bringen (unter 10 Versuchen 6 positive), die oft noch im Verlaufe der Dauerdurchströmung etwas ansteigt. Mit etwa 1 % gelangt man aber an eine Grenzkonzentration, jenseits welcher mit einer Gefäßerweiterung ein teilweiser Verlust der Suprareninempfindlichkeit eintritt.

Neben der spezifischen Wirkung des Na-Ions kommt in diesen Erscheinungen die Anisotonie der Durchströmungsflüssigkeit zum Ausdruck. Hypotonische Lösungen verursachen allgemein eine Gefäßverengerung mit Zunahme der Empfindlichkeit für Suprarenin, hypertonische Lösungen entfalten die umgekehrte Wirkung. Hypertonische Zuckerlösungen oder Doppelringerlösungen, in denen das Ionenverhältnis nicht verändert ist, wo also kein überwiegender Einfluß eines bestimmten Ions besteht, erweitern die Froschgefäße in derselben Weise wie eine diesen Lösungen isotonische NaCl-Lösung und schwächen auch dementsprechend die Verengerung durch Adrenalin ab. Auf eine spezifische Wirkung des Na-Ions ist demnach nur der Empfindlichkeitsverlust bei Dauerdurchströmung mit gering konzentrierten NaCl-Lösungen und die gesteigerte Erregbarteit bei geringen Erhöhungen der Kochsalzkonzentration zurückzuführen.

Tabelle VIII (aus Protokoll 17).

10. V. 21. **Rana esculenta.** Von 12ʰ 25′ Durchströmung mit 0,6 % NaCl-Lösung.

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Minute	Änderung der Tropfenzahl in %
4ʰ 15′	0,6 % NaCl-Lösung	0,5 Sup. bas. 1 : 50 Million.	21,4	
4ʰ 16′	dgl.		16,6	– 22,4
4ʰ 25′	0,3 % NaCl-Lösung		20,0	
4ʰ 32′	dgl.	0,5 Sup. bas. 1 : 50 Million.	17,1	
4ʰ 33′	dgl.		11,0	– 35,7
4ʰ 40′	dgl.		15,0	
5ʰ 45′	dgl.	0,5 Sup. bas. 1 : 50 Million.	16,2	
5ʰ 46′	dgl.		16,2	—
5ʰ 50′	dgl.	0,5 Sup. bas. 1 : 20 Million.	15,8	
5ʰ 51′	dgl.		15,8	—
5ʰ 58′	dgl.		15,4	
6ʰ	0,6 % NaCl-Lösung + 3 % Na. citr.-Lös. ana.		15,4	
6ʰ 55′	dgl.	0,5 Sup. bas. 1 : 50 Million.	18,8	
6ʰ 56′	dgl.		12,5	– 33,5
7ʰ 02′	dgl.		15,0	

Auch bei diesen Untersuchungen zeigt sich demnach wieder die enge Beziehung von Gefäßtonus und Adrenalinempfindlichkeit.

g) Beeinflussung durch Natriumcitrat.

Das Natriumcitrat ändert die Reaktion der Gefäße nur im Bereich anisotonischer Konzentrationen. Tabelle IX sei als Beispiel der direkten Einwirkung verschieden starker Citratlösungen auf die Weite der Froschgefäße angeführt. Man ersieht, daß eine 4proz. Lösung eine deutliche Gefäßerweiterung, eine 2proz. und noch deutlicher eine 1proz. eine ausgesprochene Gefäßverengerung verursachen. Die 3proz. Lösung verhält sich ungefähr indifferent. Bestimmungen des osmotischen Druckes mit der Methode der Gefrierpunktsbestimmung ergeben, daß eine 3proz. Lösung von Natriumcitrat der verwendeten Durchströmungsflüssigkeit ungefähr isotonisch ist. Die Hypertonie der 4proz. Lösung kommt auch noch dann zur Geltung, wenn man sie zu gleichen Teilen mit Durchströmungsflüssigkeit verdünnt. Wie die angeführte Tabelle zeigt, wird durch diese Erweiterung die Adrenalinwirkung zum Teil verdeckt.

Während bei Durchströmung mit 0,3proz. Kochsalzlösung das Präparat in kurzer Zeit einen beträchtlichen Teil seiner Erregbarkeit

Tabelle IX (aus Protokoll 42).

21. VI. 21 Rana esculenta. Von 2^h ab Durchströmung mit Ca- und bicarbonatfreier Frosch-Ringerlösung.

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Min.	Änderung der Tropfenzahl in %
5^h 20′	bic.- u. Ca-freie Ringer-	0,5 ccm 4% Na citr.	24	
5^h 21′	lösung		30	+ 25
5^h 25′	dgl.		24	
5^h 30′	dgl.	0,5 ccm 3% Na citr.	24	
5^h 31′	dgl.		25	+ 4
5^h 35′	dgl.		25	
5^h 40′	dgl.	0,5 ccm 2% Na citr.	25	
5^h 41′	dgl.		23,1	– 7,6
5^h 43′	dgl.		24	
5^h 55′	dgl.	0,5 ccm 1% Na citr.	23,1	
5^h 56′	dgl.		18,5	– 20
6^h	dgl.		23,1	
6^h 20′	dgl.	0,5 ccm 3% Citr.	21,8	
6^h 21′	dgl.	+ Durchstr.-Flüss. ana	21,8	0
6^h 25′	dgl.		21,8	
6^h 55′	dgl.	0,5 ccm 4% Citr.	23,1	
6^h 56′	dgl.	+ Durchstr.-Flüss. ana	27,2	+ 18
7^h	dgl.		23,1	
7^h 05′	dgl.	0,5 ccm Sup. bas. 1 : 10^8	23,1	
7^h 06′	dgl.		18,2	– 21
7^h 20′	dgl.		20,6	
7^h 23′	dgl.	0,5 ccm Sup. bas. 1 : 10^8 in	24	
7^h 24′	dgl.	3% Citr. + Durchstr.-	16,6	– 31
7^h 28′	dgl.	Flüss. ana	23,1	
7^h 40′	dgl.	0,5 ccm Sup. bas. 1 : 10^8 in 4%	24	
7^h 41′	dgl.	Citr. + Durchstr.-Flüss. ana	21,4	– 11
7^h 45′	dgl.		22	



einbüßt, hält sich dieselbe stundenlang unverändert, wenn die entsprechende Verdünnung der physiologischen NaCl-Lösung mit 3proz. Natriumcitratlösung angesetzt wird (s. Tab. VIII).

Der angeführten Tabelle IX ist weiter die auffallende Tatsache zu entnehmen, daß in dem Versuch mit Zusatz von 3proz. Citratlösung die Adrenalinwirkung verstärkt wird. Tabelle X läßt diese Erscheinung noch deutlicher erkennen und gibt gleichzeitig einen

Tabelle X (aus Protokoll 41).

20. VI. 21 Rana esculenta. Von 11h 50′ ab Durchströmung mit bicarbonat- u. Ca-freier Frosch-Ringerlösung.

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Min.	Änderung der Tropfenzahl in %
4h 10′	bic.- u. Ca-freie Ringer-	0,5 ccm Sup. bas. $1:10^8$ in	26,1	
4h 11′	lösung	Durchstr.-Flüss.	20,0	−23
4h 25′	Normal-Ringerlösung		26,1	
4h 40′	ohne $CaCl_2$	0,5 ccm Sup. bas. $1:10^8$ in	26,1	
4h 41′	dgl.	Durchstr.-Flüss.	26,1	0
4h 43′	dgl.		26,1	
4h 50′	bic.- u. Ca-freie Ringer-		26,1	
5h 10′	lösung + 0,1% Na citr.	0,5 ccm Sup. bas. $1:10^8$ in	25,0	
5h 11′	dgl.	Durchstr.-Flüss.	10,0	−60
5h 12′	dgl.		11,0	
5h 15′	dgl.		14,3	
5h 40′	dgl	0,5 ccm Sup. bas. 1:400	23,1	
5h 41′	dgl.	Millionen in Durchstr.-	12	−48
5h 45′	dgl.	Flüss.	16,6	
6h 05′	dgl.	0,5 ccm Sup. bas. $1:10^9$ in	25,0	
6h 06′	dgl.	Durchstr -Flüss.	18,1	−27,6
6h 10′	dgl.		22,2	
6h 20′	dgl.	0,5 ccm Sup. bas. $1:10^8$ in	25,0	
6h 21′	dgl.	Durchstr.-Flüss.	9,3	−63
6h 26′	dgl.		13,0	
6h 30′	dgl.	0,5 ccm der abgetropften	18,8	
6h 31′	dgl.	Flüss. i. d. Zeit 6h 21′—6h 25′	13,8	−26,6
6h 40′	dgl.		16,6	
6h 41′	bic.- u. Ca-freie Ringer-	0,5 ccm Sup. bas. $1:10^8$	15,0	
7h 35′	lösung		23,1	
7h 36′	dgl.		17,3	25
7h 40′	dgl.		21,4	

Anhalt für ihre Erklärung. Während bei Durchströmung mit bicarbonatfreier Ringerlösung durch Injektion von Surprareninum-HCl $1:10^8$ nur eine Verengerung von 23% und bei Durchströmung mit Normalringerlösung überhaupt keine Verengerung zu erzielen war, wurde durch Zusatz von nur 0,1% Na-Citrat zur Durchströmungsflüssigkeit, der an sich keinen Einfluß auf die Abtropfgeschwindigkeit hatte, die Adrenalinwirkung so gesteigert, daß bei einer Verdünnung von 1 : 1 Milliarde das Präparat noch mit einer Abnahme

der Tropfenzahl von 27,6 % antwortete. Da, wie früher gezeigt wurde, die geringe Empfindlichkeit des Präparates in der warmen Jahreszeit, besonders bei Verwendung von alkalischer Durchströmungsflüssigkeit, auf der sehr schnellen Adrenalinzerstörung beruht, lag die Vermutung nahe, daß das Citrat die Adrenalinreaktion deshalb verstärkt, weil es die Zerstörung des Adrenalins hemmt. Daß dies in der Tat so ist, zeigt Tabelle XI: der durch Zusatz von etwas Alkali zu der Adrenalinverdünnung vollständig aufgehobene Adrenalinausschlag erscheint in voller Stärke wieder, sobald außer dem Alkali eine geringe Menge Citrat hinzugefügt wird. Bei Durchströmung mit alkalischer Ringerlösung ist die z. Z. der stärksten Gefäßverengerung aufgefangene Abtropfflüssigkeit von neuem in das Präparat hineingebracht, gewöhnlich ohne jede Wirkung. Der in Tabelle X durch Querstriche abgegrenzte Versuch zeigt, daß bei Gebrauch citrathaltiger Durchströmungsflüssigkeit jener Flüssigkeitsanteil eine sehr beträchtliche Gefäßverengerung hervorrufen kann. Auch dieser Versuch spricht dafür, daß die Verstärkung der Adrenalinwirkung durch Citrat auf einer Konservierung des Suprarenins beruht.

Tabelle XI (aus Protokoll 27).

31. VI. 21 Rana esculenta Von $12^h\ 50'$ ab mit bicarbonat- u. Ca-freier Frosch-Ringerlösung durchströmt.

Zeit	Durchströmungflüssigkeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Min.	Änderung der Tropfenzahl in %
$5^h\ 52'$	ca- u. bic.-freie Ringer-	0,5 ccm Sup. bas. $1:10^8$	25	
$5^h\ 53'$	lösung		17,6	− 30
$5^h\ 55'$	dgl.		21,4	
$6^h\ 10'$	dgl.	0,5 ccm Sup. bas. $1:10^8$ in	27,2	
$6^h\ 11'$	dgl.	Durchstr.-Flüss. + 1 %	27,2	0
$6^h\ 14'$	dgl.	$^n/_{100}$-NaOH	27,2	
$6^h\ 20'$	dgl.	0,5 ccm Sup. bas. $1:10^8$ in	26,1	
$6^h\ 21'$	dgl.	Durchstr.-Flüss. + 1 %	18,2	− 30
$6^h\ 25'$	dgl.	$^n/_{100}$-NOaH + 0,1 % Na citr.	22,2	

Diese Annahme wird des weiteren durch Reagensglasversuche bestätigt: in einer 2 % $^n/_{200}$-NaOH + 0,3 % Na-Citrat enthaltenden Flüssigkeit wird die Suprareninbase wesentlich langsamer zerstört, wie in einer Lösung, die nur das Alkali in der gleichen Konzentration enthält. Allerdings kann, wie der Vergleich mit rein wässeriger Suprareninlösung zeigt, die Alkalizerstörung des Suprarenins durch Citrat nur verzögert, nicht vollständig aufgehoben werden.

4. Besprechung der Ergebnisse.

Diese Untersuchungen haben eine Reihe von Tatsachen ergeben, die es ermöglichen, die Adrenalinempfindlichkeit des *Laewen-Trendelenburg*schen Präparates erheblich zu steigern, ohne daß das Prä-

parat seine physiologischen Eigenschaften verliert. Den stärksten Einfluß auf die Erregbarkeit der Gefäße besitzt das Alkali. Dieser starken Wirkung steht aber die schnelle Zerstörung des Suprarenins in alkalischen Lösungen gegenüber. Bei sehr hohen Suprarenin-verdünnungen genügen, besonders bei höheren Wärmegraden, ganz geringe Zeitunterschiede vom Herstellen der Lösung bis zur Berührührung des Suprarenins mit den Gefäßwänden, um beträchtliche Unterschiede in der Wirkung hervorzubringen. Besonders die Base fällt dieser Zerstörung sehr schnell anheim. In Anbetracht des hervorgetretenen unterschiedlichen Verhaltens von Suprareninum-HCl und Suprareninum basic., und der Tatsache, daß das Adrenalin im Körper zweifellos in Basenform vorhanden ist, ist aber gerade die Verwendung der Base zur Eichung der Präparate bei Blutuntersuchungen erforderlich.

Die Suprareninzerstörung durch Zusatz von Säuren zu verhindern, hat sich als nicht brauchbar herausgestellt, da Säuren naturgemäß die sensibilisierende Wirkung des Alkali aufheben, und weil unter Umständen bereits ein ganz geringfügiger Säureüberschuß genügt, um die umgekehrte Wirkung, Abnahme der Suprareninempfindlichkeit, hervorzurufen.

Dagegen kann das Na-Citrat zur Verzögerung der Suprareninzerstörung benutzt werden. Eine große Zahl von Versuchen hat aber gezeigt, daß man bei höherer Temperatur doch nicht ganz sicher sein kann, daß stets die gesamte ursprüngliche Suprareninmenge in citrathaltigen alkalischen Lösungen ungekürzt zur Wirkung kommt. Deshalb wurde bei den weiteren Untersuchungen das Alkali zunächst vollkommen ausgeschaltet und erst in der älteren Jahreszeit bei wenig empfindlichen Präparaten ein geringer Alkalizusatz ($^n/_{2500}$ — $^n/_{5000}$-NaOH-Gehalt) mit Vorteil verwendet.

Es haben sich auch keine Bedenken ergeben, die Kalisensibilisierung praktisch zu benutzen. Die Begünstigung der oxydativen Suprareninzersetzung ist noch in Lösungen von 0,05 $^0/_0$ KCl kaum merklich und kann bei schnellem Arbeiten ganz vernachlässigt werden. Die Kalisensibilisierung kann noch dadurch verstärkt werden, daß das entgegengesetzt wirkende Ca-Ion aus den Lösungen entfernt wird. Durch einen Zusatz von Na-Citrat würde der Kalk außerdem doch zur Ausfällung gebracht werden.

Auch die Eigenschaft des Na-Ions, fördernd auf die Erregbarkeit der Gefäße einzuwirken, kann dadurch verwertet werden, daß man mit dem Na-Ionengehalt bis dicht an die gefäßerweiternde Grenzkonzentration herangeht. Zur Erreichung einer möglichst hohen Na-Ionenkonzentration wird auch am besten das Na-Citrat verwendet.



Die Untersuchungen wurden daher zunächst fortgesetzt mit einer folgendermaßen zusammengesetzten Lösung (weiterhin mit D.-Fl. I bezeichnet): 0,7 % NaCl, 0,05 % KCl, 0,5 % Na-Citrat. Die Präparate erreichten damit eine durchschnittliche Empfindlichkeitsgrenze gegen Suprareninbasenkonzentration von 1 : 400—500 Millionen, während man sonst sehr selten auf mehr wie 1 : 200 Millionen gelangt, wenn nicht Ausschläge durch technische Fehler auf Rechnung des Suprarenins gesetzt werden.

Diese Untersuchungen haben gezeigt, daß die Adrenalinempfindlichkeit enge mit dem nervös bedingten Gefäßtonus verknüpft ist[1]). Diese Beobachtung erfordert noch einige Bemerkungen, weil sie im Widerspruch steht mit den bisherigen Anschauungen über die Adrenalinwirkung.

Nach den Untersuchungen von *Elliot* (zit. nach *Biedl*), auf welche sich die Ansichten über die Adrenalinwirkung hauptsächlich stützen, gewinnen gerade dezentralisierte und denervierte Gewebe eine Überempfindlichkeit für Adrenalin. Wenn man diese Erscheinung bei der Dezentralisation gut durch den Fortfall sympathischer Hemmungen erklären kann, so scheint der gleiche Einfluß der sogenannten degenerativen Nervendurchschneidung doch zu beweisen, daß die Adrenalinempfindlichkeit in keinem Zusammenhang mit dem Gefäßtonus steht. Denn entnervten Organen können tonisierende Impulse nicht zufließen. Dieser Schluß würde zutreffend sein, wenn es gelänge, durch eine sogenannte degenerative Nervendurchschneidung das betreffende Organ, z. B. die Gefäße, vollständig zu entnerven und ihres Tonus zu berauben. Die Versuche von *Heymann* (l. c.) über den Einfluß kleiner Säuremengen auf die Gefäße nach der Denervation nach *Pearce* zeigen jedoch, daß solche denervierte Gefäße durchaus nicht ihres Tonus beraubt sind: unter Säureeinwirkung tritt eine sehr deutliche Gefäßerweiterung ein, die natürlich nicht möglich wäre, wenn die Gefäße infolge fehlenden Tonus' maximal dilatiert wären.

Auch nach der sogenannten Denervation gewinnen die Froschgefäße einen gewissen Tonus wieder, der, wenn man der Gefäßmuskulatur nicht eine weitgehende Selbständigkeit beilegen will, nur dadurch zustandekommen kann, daß noch periphere Zentren vorhanden sind (Ganglien 3. Ordnung im Sinne *Langleys*), die eines selbständigen Tonus fähig werden. Solche Ganglienzellen sind in der Tat besonders in den Gefäßen des Splanchnicusgebietes, wo sie direkt in die Gefäßmuskulatur eingelagert sind[2]), nachgewiesen. Der Tonus der Gefäße wird unmittelbar durch diese peripheren Zentren bestimmt werden, deren Tonus wieder abhängig ist von Impulsen fördernder und hemmender Art, die von den übergeordneten Zentren auf getrennten Nervenbahnen (Vasoconstrictoren- und Dilatatoren) übermittelt werden und wohl auch von Reizen, die von der äußersten Peripherie (Intima der Gefäße) ausgehen. Wenn man die „Zweckmäßigkeit“ biologischer Vorgänge voraussetzt, werden die letzteren, sofern die übergeordneten Zentren im Zusammenhange erhalten sind, reflektorisch antagonistische Mechanismen in Bewegung und einen gefäßverengernden Reiz in seiner

[1]) Die die Muskulatur direkt zur Kontraktion veranlassenden Mittel, wie $BaCl_2$ und KCl in größeren Gaben, vermindern die Erregbarkeit der Gefäße.

[2]) *Glaser, W.:* Die Innervation der Blutgefäße in *Müller, L. R.:* Das vegetative Nervensystem, S. 82. Berlin: Julius Springer 1920.

vollen Auswirkung stören. An denervierten Organen, fällt jede reflektorische Hemmung fort, und die Adrenalinwirkung kommt in ganzem Ausmaß ungehemmt zur Geltung.

Daß von Gehirn uod Rückenmark solche reflektorischen Hemmungen ausgehen können, ist bekannt. Sie werden durch einen Versuch folgender Art bewiesen (Tabelle XII). Dieser Versuch zeigt, daß die Empfindlichkeit gegen Suprarenin stufenförmig nach der Decapitation und weiter nach der Ausbohrung des Rückenmarks ansteigt.

Tabelle XII (aus Protokoll 76).

11. IX. 21 Rana esculenta. Curaresiert. Von 12h 30′ ab mit bicarbonat-freier Ringerlösung durchströmt.

Zeit	Eingriff	Injektion	Tropfenzahl in 1 Min.	Änderung der Tropfenzahl in %
4h 30′		0,5 ccm Sup. bas. 1:30	22,2	
4h 31′		Millionen	14,6	– 34,2
4h 33′			16,2	
4h 40′	Dacapitation		20	
4h 45′		dgl.	21,4	
4h 46′			10,4	– 51
4h 48′			12	
4h 50′	Ausbohrung des		16,2	
5h	Rückenmarks	dgl.	20	
5h 01′			6,2	– 69
5h 04′			12,2	

Aber auch den Ganglien, die in den Verlauf der sympathischen Nervenfasern vom Austritt aus dem Rückenmark bis zu den Endigungen in den Gefäßen eingeschaltet sind, muß eine weitgehende Selbständigkeit beigelegt werden. Dadurch wird ja gerade die Sonderstellung des sympathischen Nervensystems bedingt. Auch durch diese Ganglien wird die Reizwirkung an den Gefäßen abgeändert werden können. Bei einem sehr geringfügigen Reiz ist es denkbar, daß die reflektorische Hemmung den ursprünglichen Reiz überwiegt, d. h. daß eine Umkehr der Reizwirkung entsteht. Die sogenannte Umkehr der Adrenalinwirkung, wie man sie gelegentlich bei Verwendung kleinster Adrenalinmengen beobachtet, ist vielleicht auf solche reflektorische Überkompensation zurückzuführen.

Welche Bedeutung den peripheren Ganglien für die an den Gefäßen zu beobachtenden Erscheinungen zukommt, zeigen z. B. die Versuche von *Fleisch*[1]) über die Übertragung von Reizen auf zirkulatorisch selbständige Gefäßgebiete. Bei meinen Untersuchungen fiel auf, daß die Technik der Präparate des *Laewen-Trendelenburg*schen

[1]) *Fleisch, A.:* Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **171**, 128. 1918.

Präparates, je nachdem, ob die der Aorta anliegenden feinen Nervenfasern sorgfältig geschont oder bei der Einbindung der Aortenkanüle mit unterbunden werden, beträchtliche Unterschiede in der Reaktion des Präparates hervorrufen kann. Die Gefäßreflexe scheinen daher für den Ausfall der Gefäßreaktionen von großer Bedeutung zu sein. Durch die Annahme einer Reizung oder Lähmung gefäßverengernder oder gefäßerweiternder Elemente allein lassen sich die Erscheinungen an den Gefäßen kaum erklären. Eine aktive Gefäßerweiterung wird man sich überhaupt so lange schwer vorstellen können, solange ein anatomisches Gebilde, an dem ein aktiv erweiternder Reiz an den Gefäßwänden angreifen kann, nicht bekannt ist.

5. Zusammenfassung.

1. Die Spontansensibilisierung des *Laewen-Trendelenburg*schen Präparates steht im Zusammenhang mit der unter dem Einfluß der Durchströmung eintretenden Zunahme des Gefäßtonus (Entsäuerung der Gewebe).

2. Alkali verstärkt sowohl den Gefäßtonus als auch die Adrenalinempfindlichkeit. Bei der Beziehung von Alkali zur Adrenalinwirkung handelt es sich nicht um eine Summierung zweier Einzelwirkungen, sondern um eine Potenzierung. Die Steigerung der Reizempfindlichkeit kann durch die adrenalinzerstörende Wirkung des Alkalis verdeckt werden. Die Alkalisensibilisierung ist daher, besonders bei höheren Wärmegraden, nur mit Vorsicht zu verwerten.

3. Säuren haben in schwachen Konzentrationen eine Gefäßerweiterung mit Abnahme der Adrenalinempfindlichkeit zur Folge. Die mangelhafte Bildung von freier Base in sauren Lösungen ist für die Abnahme der Adrenalinreaktion auch von Bedeutung.

4. KCl hat in geringen Konzentrationen eine dem Alkali gleichsinnige Wirkung. Bei höheren Konzentrationen schwächt es die Ansprechbarkeit der Gefäße auf Adrenalin ab. Das Kali wirkt auch fördernd auf die Suprareninzerstörung, wahrscheinlich infolge katalytischer Eigenschaften.

5. $CaCl_2$ verursacht innerhalb gewisser Konzentration eine Gefäßerweiterung mit Abnahme der Adrenalinempfindlichkeit.

6. Die Anwesenheit von Na-Ionen ist für die Erregbarkeit der Gefäße für Suprarenin erforderlich. NaCl kann durch andere Na-Salze, wie Na-Citrate, weitgehend ersetzt werden.

7. Hypertonische Lösungen bewirken eine Gefäßerweiterung und Sinken der Reizempfindlichkeit für Suprarenin; hypotonische Lösungen eine Gefäßverengerung und anfängliche Steigerung der Suprareninempfindlichkeit mit folgender Verminderung (Mangel an Na-Ionen).



8. Natriumcitrat ist nur von Einfluß im Bereich anisotonischer Konzentrationen im Sinne der unter 7 angeführten Regeln. Eine 3proz. Lösung von Na-Citrat verhält sich indifferent. Daneben hat das Na-Citrat die Eigenschaft, das Suprarenin vor der Alkalizerstörung zu schützen.

9. Durch Verwertung dieser Ergebnisse kann die Suprareninempfindlichkeit des *Laewen-Trendelenburg*schen Präparates beträchtlich gesteigert werden. Es besteht eine enge Verknüpfung von Sensibilisierung und Tonisierung der Gefäße. Der Widerspruch dieser Beobachtungen mit den im Schrifttum niedergelegten ist nur ein scheinbarer, durch die verschiedene Deutung der Befunde bedingter. Für die an den Gefäßen zu beobachtenden Erscheinungen sind wahrscheinlich Gefäßreflexe von großer Bedeutung.

(Aus dem Pharmakologischen Institut (Prof. *Kochmann*) und der Medizinischen Klinik (Prof. *Volhard*) der Universität Halle).

Zur Frage der Blutdrucksteigerung.

II.

Untersuchungen über gefäßverengernde Stoffe im Blute.

Von

Walter Hülse,

Assistenten der Medizin. Klinik.

(Eingegangen am 17. Juli 1922.)

Inhaltsübersicht.

1. Wirkung des normalen Blutes am Froschpräparat.

Nach den Untersuchungen von *Trendelenburg*[1]), wonach auch das ungeronnene Citratblut und auch das Blutplasma durch längeres Stehen eine ständig zunehmende gefäßverengernde Wirkung gewinnt, schien es erforderlich, ebenso wie es *Trendelenburg* getan hat, zu den Untersuchungen ganz frisches Citratblut zu verwenden. In zahlreichen Versuchen konnte ich mich davon überzeugen, daß an empfindlichen Präparaten auch das von Gerinnung sicher ganz freie Citratplasma eine Abnahme der Abtropfgeschwindigkeit verursacht. Diese Erscheinung ist nicht mehr verwunderlich, nachdem *Freund*[2]) gezeigt hat, daß das Plasma auch ohne Gerinnung, wahrscheinlich durch Zerfallsprodukte der Blutplättchen, gefäßverengernde Eigenschaften gewinnt. Es bleibe hier dahingestellt, ob es sich um solche neu-

[1]) *Trendelenburg, P.:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **79,** 154. 1916

[2]) *Freund, H.:* Arch. f. exp. Pathol. u Pharmakol **86,** 266. **88,** 39. 1920.



gebildete Stoffe handelt, oder nicht nur um eine Änderung des Colloidzustandes der Bluteiweißkörper. Außerdem mußte mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß in der verhältnismäßig langen Zeit, bis das Plasma zur Injektion gebrauchsfertig gewonnen werden kann, ein Teil des Adrenalins in dem alkalischen Blut verloren geht.

Zu den ersten unterrichtenden Untersuchungen wurde Blut aus den Ohrvenen von Kaninchen ohne und mit Zusatz von Suprareninum basic. benutzt. Ich nahm an, was durch die Untersuchungen auch bestätigt wurde, daß das frische Venenblut allein keinen auf gefäßverengernde Stoffe zu beziehenden Ausschlag am *Trendelenburg*schen Präparat verursachen darf, und daß es auf diesem Wege am besten gelingen werde, die Wirkung des Blutes an sich, wie sie vielleicht durch Viscosität, Eiweißgehalt, Zerfallsprodukte der Blutplättchen verursacht sein kann, zu unterscheiden von der durch Adrenalin bedingten Gefäßverengerung. Als Ziel dieser Untersuchungen wurde erstrebt, die Versuche so zu gestalten, daß das frische Venenblut ohne jeden Einfluß auf die Tropfenzahl bleibt, daß aber dem Blute zugesetztes Suprarenin am Froschpräparat in der gegebenen Konzentration wiedergefunden wird.

a) Viscosität und sog. Gerinnungssubstanzen.

Aus den Untersuchungen über den Einfluß des Natrium citricum auf die Erregbarkeit der Froschgefäße hat sich ergeben, daß zur Verdünnung des Blutes, um die Gerinnung zu verhindern, eine 3proz. Lösung am besten geeignet ist. Zu den Versuchen wurde daher das Blut direkt aus der Vene in einer mit genau der gleichen Menge von 3proz. Natriumcitratlösung gefüllten Spritze aufgefangen, und die weiteren gewünschten Verdünnungen durch Nachfüllen mit der entsprechenden Menge von Durchströmungsflüssigkeit (D.-Fl. I) hergestellt. Blutgerinnungen werden bei dieser Versuchsanordnung mit Sicherheit verhindert.

Die ersten Untersuchungen schienen eine Bestätigung der Ergebnisse von *Trendelenburg* zu bringen, daß sich auch im ungeronnenen Blute nach der Entnahme aus dem Körper, rasch steigend, gefäßverengernde Körper bilden, so daß das einige Zeit alte Citratblut eine stärkere Wirkung entfaltet als ganz frisches Citratblut (s. Tabelle I).

Bei Verdünnungen des Blutes im Verhältnis von 1 : 5 war das nach 20—30 Sekunden nach der Entnahme in das Präparat injizierte Blut von wesentlich geringerer Wirkung wie das im Verhältnis von 1 : 2 verdünnte. Mit längerem Stehen wurde aber auch bei dieser Verdünnung eine Verstärkung des Einflusses auf die Abtropfgeschwindigkeit beobachtet. Bei einem Vergleich der Ausschläge einer Versuchsreihe mit dem Blute desselben Tieres, wobei mit



Tabelle I. (Aus Protokoll 47.)
30. VI. 21. Rana esculenta. Von 1^h mit D.-Fl. I durchströmt.

Zeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Minute	Änderung der Tropfenzahl in %
5^h 40′	0,5 ccm Venenblut, Verdünnung 1:2	21,4	
5^h 41′	(1. Portion)	18,2	− 15
5^h 45′		20	
6^h	0,5 ccm desselben Blutes	19,4	
6^h 01′	(2. Portion)	10	− 48
6^h 05′		15,8	
6^h 30′	0,5 ccm desselben Blutes	20	
6^h 31′	(3. Portion)	10	− 50
6^h 35′		15,8	

peinlichster Sorgfalt auf genau gleiche Versuchsbedingungen geachtet wurde, fiel die Verschiedenheit der Ausschläge aus, die, wie die Prüfung des Präparates ergab, nicht auf einer Empfindlichkeitsänderung beruhte.

Es handelte sich jetzt zunächst um die Analyse dieser Erscheinungen. Ich hatte von vornherein Zweifel, daß sie, wie *Trendelenburg* annimmt, ausschließlich auf die Bildung gefäßverengernder Körper im Citratblute zurückzuführen seien. Denn in mehreren Versuchen zeigte sich, daß das verdünnte ganz frische Citratblut eine stärkere Wirkung ausübte als das mehrere Stunden abgestandene Blutplasma. Wahrscheinlicher erschien es, daß die Tropfenabnahme, wenigstens die nach der Injektion des ganz frischen Blutes, auf die Blutviscosität zurückzuführen sei, obwohl *Trendelenburg* die Möglichkeit, daß die Viscosität des Blutes eine Verlangsamung der Geschwindigkeit des Flüssigkeitsdurchflusses verursachen könnte, ablehnt. Seiner Begründung gegenüber, daß die starke Wirkung des Citratblutes von der Empfindlichkeit des Präparates abhängig ist, daß es also nicht rein physikalische Eigenschaften des Blutes sein können, welche die Tropfenabnahme verursachen, ist zu bemerken, daß die veränderten Strömungsverhältnisse, wie sie durch viscöse Flüssigkeiten bedingt werden, für die Gefäße einen Reiz darstellen können, auf den sehr empfindliche Präparate stärker ansprechen als weniger empfindliche. Es fällt aber auch die Vorstellung schwer, daß der rein physikalische Einfluß der Viscosität am Froschpräparat die Durchsrömungsgeschwindigkeit gar nicht verändern soll. Es sei nur auf die Versuche von *O'Connor*[1]) hingewiesen, der bei Verwendung eines Glascapillarsystems mit 4fach verdünntem Serum noch eine geringe Tropfenabnahme beobachten konnte.

Die Bedeutung der Viscosität geht nun des weiteren hervor aus Untersuchungen, die mit indifferenten viscösen Flüssigkeiten ange-

[1]) *O'Connor, J. M.:* Münchn. med. Wochenschr. 1911, Nr. 27, S. 1439.



stellt wurden, Arabinlösungen, deren Viscositätsgrad mit dem *Heß*-schen Viscosimeter auf bestimmte Blutverdünnungen genau eingestellt waren, verlangsamten die Durchflußgeschwindigkeit in derselben Stärke wie die entsprechenden frisch hergestellten Blutproben. Nur blieb bei Arabinlösungen die am Blut zu beobachtende Steigerung der Wirkung bei längerem Stehen vollständig aus.

Dieses Verhalten des Blutes konnte aber in seiner geringeren Stabilität begründet sein, derart, daß sich beim Stehen in den verschiedenen Schichten ein verschiedener Viscositätsgrad ausbildet. Bei Behandlung des Blutes in genau derselben Art, wie sie bei den Injektionen in das Froschpräparat gehandhabt wurde, ließ sich bei Prüfung der Viscosität in der Tat feststellen, daß die verschiedenen, sonst zu Injektionen benutzten Blutproben mit dem Stehen eine entsprechende Steigerung ihres Viscositätsgrades aufwiesen. Beim Stehen tritt nämlich in dem mit Citrat verdünnten Blute sehr schnell eine teilweise Sedimentierung der Erythrocyten ein. Die spezifisch schwerere an Erythrocyten reiche Schicht des Spritzeninhaltes sinkt bei der Injektion sehr schnell nach dem Kanülenende, so daß bei den späteren Injektionen eine Flüssigkeit in das Präparat gelangt, die mit der Dauer des Stehens einen ständig zunehmenden Viscositätsgrad gewinnt. Wurden die Injektionen mit gesenktem Stempelende der Spitze ausgeführt, so fand sich dementsprechend das umgekehrte Verhalten: die späteren Injektionen verursachten eine wesentlich geringere oder überhaupt keine Tropfenabnahme bis auf die letzten Proben, die natürlich eine sehr starke Wirkung entfalteten.

Aus diesen Untersuchungen ergab sich demnach, daß auf eine absolute Gleichmäßigkeit der Blutverdünnung ganz besonders geachtet werden muß. Es fand sich, daß bei dem schnellen Arbeiten, wie es *Trendelenburg* vorschreibt — 20 Sekunden von der Blutentnahme bis zur Injektion —, eine solche Gleichmäßigkeit nicht zu erzielen war. Daraus erklärte es sich, daß auch bei Verwendung ganz frischen Blutes von demselben Tier selten ganz übereinstimmende Ausschläge gesehen wurden. Ist eine Sedimentierung der Erythrocyten eingetreten, so ist es bei gefüllter Spritze sehr schwer, eine gleichmäßige Verteilung wieder zu erreichen. Dieses gelingt am besten dadurch, daß man dem Spritzeninhalt eine paraffinierte Glasperle von bekanntem Volumen oder besser eine kleine Luftblase hinzufügt. Durch leichtes Schwenken der Spritze gelingt es dann unschwer, die erforderliche Gleichmäßigkeit der Blutverteilung wieder herzustellen.

Wurde für eine solche Vermischung Sorge getragen, so war auch an den empfindlichsten Präparaten eine weitere Abnahme der Durchflußmenge durch die Injektion längere Zeit abgestandenen Blutes nicht mehr zu bemerken. Eine Stunde altes Citratblut übte z. B. die

gleiche Wirkung aus wie ganz frisches, unmittelbar nach der Entnahme geprüftes. Damit war bewiesen, daß *im vorsichtig entnommenen Citratblut nachträglich keine gefäßverengernden Stoffe entstehen* oder jedenfalls erst nach so langer Zeit, daß dadurch die Untersuchungen des Blutes auf den intra vitam vorhandenen Grad seiner gefäßverengernden Wirkung nicht gestört werden.

Durch hohe Blutverdünnungen kann der Einfluß der Viscosität ausgeschaltet werden. Wie die Versuche zeigten, verursacht das im Verhältnis von 1 : 5 verdünnte Blut an empfindlichen Präparaten noch fast ausnahmslos eine geringe Abnahme der Tropfenzahl. Erst bei Verdünnungen von etwa 1 : 10 kann man bei vollkommener Vermischung sicher sein, daß der Verlauf des Versuches durch die Viscosität nicht mehr gestört wird. Diese hohen Blutverdünnungen sind aber deshalb sehr mißlich, weil dadurch in Anbetracht der zu erwartenden sehr geringen Adrenalinkonzentrationen der Adrenalinnachweis im Blute wesentlich erschwert wird.

Um Versuchsfehler durch die Viscosität zu vermeiden, wählte ich daher den Weg der Durchströmung der Präparate mit viscöser Flüssigkeit. Als Mittel benutzte ich Gummi arabicum, da mir das kalkfreie Arabin in genügenden Mengen nicht zur Verfügung stand. Der Kalkgehalt des Gummi arabicum, durch den die Empfindlichkeit des Präparates möglicherweise leiden konnte, ist deshalb zu vernachlässigen, weil der frei in Lösung befindliche Kalk durch das Natrium citricum zur Ausfällung gebracht werden wird. Um diese Fällung möglichst vollständig zu erreichen, wurde der Natriumcitratgehalt der Durchströmungsflüssigkeit auf $1^1/_2\,^0/_0$, entsprechend dem Gehalte des injizierten Blutes, erhöht. Es hat sich in den früheren Untersuchungen gezeigt, daß dieser hohe Citratgehalt auch bei langer Durchströmung die Empfindlichkeit nicht beeinträchtigt.

Am vorteilhaftesten würde es sein, wenn unverdünntes Blut, dem Na-Citrat in Substanz beigefügt wäre, zu den Untersuchungen benutzt werden könnte. Es zeigt sich jedoch, daß, wenn die Viscosität der Durchströmungsflüssigkeit auf die des unverdünnten Blutes eingestellt wird, die Tropfenzahl ständig abnimmt und schließlich bis fast zum Nullpunkt heruntergeht. Es läßt sich auch durch Drucksteigerung im System nicht die Beständigkeit in der Tropfenfolge erreichen, wie sie zur Gewinnung eindeutiger Ergebnisse erforderlich ist.

Mit einer Durchströmungsflüssigkeit vom Viscositätsgrad 1,8 (mit dem *Heß*schen Viscosimeter gemessen), die ungefähr einer Verdünnung des Blutes mit $3\,^0/_0$ Citratlösung zu gleichen Teilen entspricht, gelangt man jedoch nach einiger Zeit rasch abnehmender Tropfenzahl zu einer hinreichenden Beständigkeit der Durchflußgeschwindigkeit.



Es mußte jetzt der Einfluß einer solchen Gummilösung auf die Suprareninempfindlichkeit des *Laewen-Trendelenburg*schen Präparates geprüft werden. Die Zusammensetzung der Gummilösung = D.-Fl. II war folgende: 2 Teile 6proz. Gummi-arabicum-Lösung, 1 Teil 1,4proz. NaCl- + 0,1 proz. KCl-Lösung, 1 Teil 6proz. Na-cit.-Lösung. Die schwach saure Gummilösung wurde vorher durch Zusatz von Natriumcarbonat neutralisiert.

Wie zu erwarten, tritt infolge der Durchströmung mit Gummilösung eine beträchtliche Verlangsamung des Durchflusses ein. Diese Verlangsamung nimmt auch noch weiter zu, wenn bereits die D.-Fl. II in voller Konzentration das Präparat durchfließt. Erst nach längerer Zeit, nach $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden, stellt sich mit D.-Fl. II die Durchflußgeschwindigkeit auf eine annähernd beständige Höhe ein. Diese zunehmende Verlangsamung kann schlecht als rein physikalische Einwirkung der Viscosität aufgefaßt werden, da sich ja die Viscosität nicht mehr ändern kann, sobald D.-Fl. II in voller Konzentration hindurchfließt. Sie spricht vielmehr dafür, daß durch die viscöse Flüssigkeit auch der Tonus der Gefäße im Sinne einer Steigerung beeinflußt wird. Wie bereits erwähnt, ist es denkbar, daß die veränderten Strömungsverhältnisse in den Gefäßen bei Verwendung viscöser Flüssigkeiten, insbesondere durch die stärkere Kohäsion der Colloidteilchen an den Gefäßwänden, ein Reiz ausgeübt wird, der mit einer Kontraktion beantwortet wird. Analoge Beobachtungen hat *L. Adler*[1]) am Meerschweinchen uterus gemacht; auch bei diesen Versuchen zeigte sich, daß pharmakologisch indifferente Mucilaginosa, wie Gummi arabicum, eine Tonussteigerung hervorzurufen imstande sind.

In dieser Tonussteigerung ist zweifellos die hauptsächlichste Ursache für den verstärkten Adrenalinausschlag bei Durchströmungen mit Gummilösungen zu erblicken, wie er aus den als Versuchsbeispiele angeführten Tabellen II und III deutlich zu erkennen ist. Die enge Verknüpfung von Tonisierung und Sensibilisierung ist in den früheren Versuchen überzeugend dargelegt.

Bei dem Gebrauch viscöser Durchströmungsflüssigkeit sind aber wohl neben der Tonisierung auch noch rein physikalische Einflüsse für die Verstärkung der Adrenalinwirkung von Bedeutung. Denn es ist klar, daß, wenn auch nur die geringste Gefäßverengerung auftritt, die Viscosität in der plötzlich verengten Strombahn sich stärker bemerkbar macht und eine stärkere Abnahme der Tropfenzahl verursacht, als es der Adrenalinwirkung bei Durchströmung mit nicht viscöser Flüssigkeit entsprechen würde. Die Verlängerung der Adrenalinwirkung, die neben der Verstärkung in diesen Versuchen ausnahmslos zutage trat, dürfte durch die veränderte Strömung in den

[1]) *Adler, L.:* Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 21, S. 969.



Tabelle II. (Aus Protokoll 55.)

12. VII. 21. **Rana** escul. Von $11^h 30'$ mit D.-Fl. I durchströmt.

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Min.	Änderung der Tropfenzahl in %
$5^h 04'$	D.-Fl. I	0,5 ccm Sup. bas.	20,6	
$5^h 05'$	dgl.	1:50 Millionen in D.-Fl. I	12	— 41,7
$5^h 08'$	dgl.		17,1	
$5^h 20'$	dgl.	0,5 ccm Sup. bas.	21,4	
$5^h 21'$	dgl.	$1:10^8$ in D.-Fl. I	17,6	— 17,7
$5^h 23'$	D.-Fl. II		19,4	
$5^h 28'$	dgl.		15,3	
$5^h 33'$	dgl.		12,8	
$5^h 40'$	(Druck + 5 cm)		10,5	
$6^h 05'$	dgl.	0,5 ccm Sup. bas.	17,1	
$6^h 06'$	dgl.	$1:10^8$ in D.-Fl. II	8,3	— 51,2
$6^h 10'$	dgl.		11,6	
$6^h 30'$	dgl.	0,5 ccm Sup. bas.	17,1	
$6^h 31'$	dgl.	1:500 Millionen in D.-Fl. II	14,0	— 18,1
$6^h 40'$	dgl.		16,0	

Tabelle III. (Aus Protokoll 59.)

17. VII. **Rana** escul. Von $12^h 45'$ mit D.-Fl. I durchströmt.

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Min.	Änderung der Tropfenzahl in %
$3^h 50'$	D.-Fl. I	0,5 ccm Sup. bas.	23,1	
$3^h 51'$		1:200 Millionen in D.-Fl. I	18,2	— 21,2
$4^h 05'$	D.-Fl. II		21,4	
	Druck + 5 cm			
$4^h 40'$		0,5 ccm Sup. bas.	21,4	
$4^h 41'$		1:200 Millionen in D.-Fl. II	10,5	— 51
$4^h 48'$			15,0	
5^h		0,5 ccm Sup. bas.	19,4	
$5^h 01'$		1:800 Millionen in D.-Fl. II	16,2	— 16,5
$5^h 05'$	Druck + 2 cm		17,6	
$5^h 20'$		0,5 ccm Venenblut 1:2	18,2	
$5^h 21'$			18,2	0
$5^h 25'$		0,5 ccm Sup. bas.	18,2	
$5^h 26'$		1:800 Mill. in Venenblut 1:2	14,8	— 18,7
$5^h 30'$			16,6	
6^h		0,5 ccm Sup. bas.	17,1	
$6^h 01'$		1:800 Mill. in Venenblut 1:2	13,5	— 21
$6^h 03'$		(2. Portion)	15,0	

Gefäßen zu erklären sein. Infolge der erhöhten Kohäsion wird adrenalinhaltige Lösung noch in Berührung mit den Gefäßwänden sein, wenn im axialen Teil der Strombahn bereits adrenalinfreie Flüssigkeit hindurchströmt.

Alle diese Umstände haben zur Folge, daß Gummi arabicum keine Herabsetzung der Adrenalingefäßverengerung, wie sie vielleicht infolge der reizmildernden Eigenschaft der Mucilaginosa erwartet

werden könnte, eintritt, sondern im Gegenteil eine Verstärkung. Auf diese Weise wurde mit D.-Fl. II an frischen Sommerfröschen eine durchschnittliche Empfindlichkeitsgrenze gegen Adrenalinbasenkonzentrationen von 1:500—800 Millionen, oftmals auch von 1:1 Milliarde und darüber erreicht. Lange Zeit in Gefangenschaft befindliche Frösche liefern nach meinen Erfahrungen weniger empfindliche Präparate.

Tabelle III zeigt nun weiter, daß bei Durchströmung mit D.-Fl. II das im Verhältnis von 1:2 verdünnte periphere Venenblut keinerlei Wirkung mehr auf die abfließende Tropfenzahl ausübt, daß aber das diesem Blute zugefügte Suprarenin noch nach $^1/_2$stündigem Stehen in voller Konzentration nachzuweisen ist. Damit war das diesen Untersuchungen gesteckte Ziel erreicht.

b) Erkennung der Adrenalinwirkung.

Wenn bei strenger Einhaltung der beschriebenen Methode die Gefahr, bei Untersuchungen des menschlichen Blutes auf gefäßverengernde Stoffe, Täuschungen anheimzufallen, kaum noch zu befürchten war, so schien es doch ratsam, noch nach einer Methode zu suchen, die es gestattet, die nach Injektion einer Blutprobe zu beobachtende Reaktion auf möglichst einfache Weise auf ihre Adrenalinnatur zu prüfen.

Der einfachste Weg ist der, durch Stoffe, die dem Adrenalin streng spezifisch antagonistisch wirken, das Froschpräparat für Adrenalin unempfindlich zu machen. Diesen Weg hat bereits *Trendelenburg*[1]) versucht, als er eine Gefäßverengerung durch das Ausbleiben derselben nach Vergiftung des Präparates mit Ergotoxin als Adrenalinwirkung anzusprechen versuchte. *Trendelenburg* fand jedoch, daß am ergotoxinvergifteten Frosch neben der völligen Unterdrückung der Adrenalinwirkung auch eine Abschwächung der Wirkung von altem Blut oder Plasma zu beobachten ist. Wenn demnach nach Vergiftung mit Ergotoxin eine vorher auftretende Gefäßverengerung auch vollständig ausbleibt, so ist man nicht berechtigt, diese Tatsache als Beweis für die Adrenalinnatur einer gefäßverengernden Substanz anzusprechen.

In neuerer Zeit hat *Hildebrandt*[2]) über einen Antagonismus zwischen Atropin und Adrenalin am Gefäßapparat des Frosches berichtet. Meine Untersuchungen brachten eine Bestätigung dieser Tatsache. Sie zeigten des weiteren, daß es mit Hilfe des Atropins in der Tat gelingt, einen mittelbaren Beweis für den Adrenalincharakter einer gefäßverengernden Substanz zu erbringen.

[1]) *Trendelenburg, P.:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **79**, 154. 1916.
[2]) *Hildebrandt, F.:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **86**, 225. 1920.

Tabelle IV. (Aus Protokoll 51.)
8. VII. 21. Rana escul. Von 1^h 45′ ab mit D.-Fl. I durchströmt.

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Min.	Änderung der Tropfenzahl in %
5^h 20′	D.-Fl. I	0,5 ccm Sup. bas.	22,2	
5^h 21′	dgl.	1:50 Millionen	10	− 55
5^h 30′	dgl.		16,6	
5^h 43′	dgl.	0,5 ccm Sup. bas.	21,4	
5^h 44′	dgl.	1:300 Millionen	17,6	− 17,7
5^h 50′	dgl.		18,8	
6^h 08′	dgl.	0,5 ccm Serum 1:2	19,4	
6^h 09′	dgl.		8,2	− 57,7
6^h 15′	dgl.		14,3	
6^h 25′	dgl.	0,5 ccm Serum 1:10	19,4	
6^h 26′	dgl.		15,0	− 22,7
6^h 30′	dgl.		18,2	
6^h 40′	D.-Fl. I		18,8	
6^h 55′	mit Atrop. sulf. 1:10⁴	0,5 ccm Sup. bas.	19,4	
6^h 56′	dgl.	1:50 Millionen	19,4	0
6^h 58′	dgl.		19,4	
7^h 05′	dgl.	0,5 ccm Sup. bas.	19,4	
7^h 06′	dgl.	1:300 Millionen	20	0
7^h 10′	dgl.		20	
7^h 15′	dgl.	0,5 ccm Serum 1:2	20	
7^h 16′	dgl.		8,1	− 59,5
7^h 20′	dgl.		13	
7^h 25′	dgl.	0,5 ccm Serum 1:10	17,6	
7^h 26′	dgl.		14,3	− 18,8
7^h 30′	dgl.		16,6	
7^h 40′	dgl.	0,5 ccm Venenblut 1:2	18,7	
7^h 41′	dgl.		11,6	− 38
7^h 47′	dgl.		16,2	

Tabelle V. (Aus Protokoll 53.)
11. VII. 21. Rana escul. Von 1^h 25′ ab mit D.-Fl. I durchströmt.

Zeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Minute	Änderung der Tropfenzahl in %
6^h 15′	0,5 ccm Sup. bas. 1:10⁸	23,1	
6^h 16′		16,2	− 30
6^h 21′		20,0	
6^h 33′	0,5 ccm Serum 1:5	22,2	
6^h 34′		15	− 32,4
6^h 38′		18,2	
6^h 45′	1,0 ccm Atrop. 1:10⁴	23,1	
6^h 46′		23,1	
6^h 47′	0,5 ccm Sup. bas. 1:10⁹	23,1	
6^h 48′		23,1	0
6^h 52′		23,1	
6^h 58′	1,0 ccm Atrop. 1:10⁴	23,1	
6^h 59′		23,1	
7^h	0,5 ccm Serum 1:5	23,1	
7^h 01′		16,2	− 30
7^h 05′		20	

Vorstehende Protokolle mögen als Erläuterung aus einer Reihe gleichsinnig verlaufener Untersuchungen dienen. (Tabelle IV und V.)

Durch diese Versuche war demnach die Tatsache gegeben, daß durch Atropin in geeigneten Konzentrationen die Adrenalingefäßverengerung vollständig aufgehoben wird, während die Wirkung der sog. Gerinnungssubstanzen und der Einfluß der Viscosität gänzlich unbeeinflußt bleiben. Jedoch mußte eine bestimmte Atropinkonzentration eingehalten werden, weil bei sehr starken Lösungen und namentlich bei länger dauernder Einwirkung in einigen Versuchen auch eine geringe Abschwächung der Serumwirkung zu beobachten war. Andererseits durfte die Atropinlösung nicht zu schwach gewählt werden, weil dann nur eine Abschwächung und keine vollständige Aufhebung der Adrenalinwirkung eintrat. Am geeignetsten fand sich eine Atropinlösung von $1:10^4$. Die bei Blutuntersuchungen in Betracht kommenden Adrenalinkonzentrationen werden dadurch ganz unwirksam, während Gerinnungsstoffe und Viscosität voll zur Geltung kommen. Der einfacheren Handhabung wegen und um zu vermeiden, daß bei zu langer Einwirkung des Atropins doch eine Verminderung der Gefäßverengerung durch andere Umstände als durch Adrenalin zustande kommt, wurde bei den späteren Untersuchungen der Prüfung des Blutes eine Injektion von 1 ccm der Atropinlösung 2—3 Minuten vorausgeschickt. Auch bei dieser Versuchsanordnung tritt die eine Differenzierung gestattende Eigenschaft des Atropins voll in Erscheinung. Wie schon *Hildebrandt* beobachtet hat, verhalten sich die für den Adrenalinreiz empfindlichen Elemente auch nach kurzdauernder Atropineinwirkung für längere Zeit refraktär.

c) Gehalt des menschlichen Blutes an gefäßverengernden Stoffen bei normalem Blutdruck.

Da die Viscosität des normalen menschlichen Blutes nur innerhalb sehr enger Grenzen schwankt, konnten die Untersuchungen mit der unveränderten Gummilösung (D.-Fl. II) ausgeführt werden. Mehrfache Viscositätsbestimmungen ergaben, daß das im Verhältnis von 1:2 mit 3proz. Citratlösung verdünnte Blut stets ungefähr den gleichen Viscositätsgrad aufweist (meist um 1,9). Wenn die Durchströmungsflüssigkeit eine etwas geringere Viscosität besitzt, so stört dieses die Versuche nicht. Es empfiehlt sich sogar, die Durchströmungsflüssigkeit auf einen etwas niedrigeren Viscositätsgrad einzustellen, als das zu prüfende Blut. Es wurde nämlich gelegentlich gesehen, daß auch bei genau gleicher Viscosität nach Injektion des Blutes die Abtropfgeschwindigkeit um ein geringes anstieg. Trotzdem mit dem *Heß*schen Viscosimeter eine gleiche Viscosität gemessen wird, ist die innere Reibung, bedingt durch die Kohäsion der Teilchen, in einer Gummi-

lösung offenbar eine etwas andere als im Blute. Wenn außerdem durch eine etwas höhere Viscosität des Blutes eine geringe Tropfenabnahme verursacht wird, so kann man sich durch Verwendung von Atropin von der Nichtadrenalinnatur dieser Erscheinung sehr leicht überzeugen, während eine Zunahme der Tropfenzahl infolge zu niedriger Viscosität des Blutes leicht eine vorhandene Adrenalinwirkung verdecken kann.

Die Untersuchungen an *normalem menschlichen* periphärem Venenblut hatten das gleiche Ergebnis, das am venösen Kaninchenblut gemessen wurde: *das venöse Blut besitzt keine meßbaren gefäßverengernden Eigenschaften, das dem Venenblut zugesetzte Suprarenin verursacht aber stets bis zur Empfindlichkeitsgrenze des Präparates den entsprechenden, durch Atropin zu beseitigenden Ausschlag in der abfließenden Tropfenzahl.*

Das gleiche Ergebnis lieferten aber auch die Versuche, die mit frischem arteriellen Blut von Menschen mit normalem Blutdruck angestellt wurden. Das arterielle Blut wurde stets durch Punktion einer Arteria radialis gewonnen in der Art, wie es *Hürter*[1]) ausführlich beschrieben hat.

Als Belege seien 2 Versuche angeführt (Tabelle VI), die an einem besonders empfindlichen Präparat, das noch auf Adrenalinkonzentration von 1 : 3 Milliarden deutlich ansprach, ausgeführt werden konnten.

Tabelle VI. (Aus Protokoll 68.)
18. VIII. 21. Rana escul. Von 9ʰ 05′ ab mit D.-Fl. I durchströmt, von 4ʰ 40′ ab mit D.-Fl. II.

Zeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Minute	Änderung der Tropfenzahl in %
5ʰ 20′	0,5 ccm Sup. bas. 1:10⁸	23,1	
5ʰ 21′		6,8	– 70,6
5ʰ 35′		16,2	
5ʰ 45′	0,5 ccm Sup. bas. 1:10⁹	22,2	
5ʰ 46′		15,4	– 30,6
5ʰ 53′		18,8	
6ʰ	0,5 ccm Sup. bas. 1:3 Milliarden	21,4	
6ʰ 01′		17,6	– 17,8
6ʰ 01′		19,4	
6ʰ 25′	0,5 ccm Art.-Blut 1:2	21,4	
6ʰ 26′	(Pat. A.)	21,4	0
6ʰ 27′		21,4	
6ʰ 30′		20,6	
6ʰ 35′	0,5 ccm Art.-Blut	20,6	
6ʰ 36′	(Pat. B.)	18,8	– 8,7
6ʰ 39′		19,4	
6ʰ 45′	1 ccm Atropin 1:10⁴	19,4	
6ʰ 47′	0,5 ccm Art.-Blut	19,4	
6ʰ 48′	(Pat. B., 2. Teil)	17,6	– 9,3
6ʰ 53′		18,8	

[1]) *Hürter:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **108**, 1. 1912.



Die Tabelle zeigt, daß das Blut des Patienten A., der einen Blutdruck nach *Riva-Rocci* von 118 : 65 mm Hg aufwies, die Tropfenzahl garnicht veränderte. Durch Injektion des Blutes vom Patienten B. (Blutdruck 112 : 72 mm) wurde die Durchströmung ein wenig verlangsamt. Sie konnte auch durch vorangehende Vergiftung mit Atropin nicht beständig erhalten werden, so daß die Tropfenabnahme nicht auf Adrenalin bezogen werden konnte. Die Viscositätsbestimmung der zur Injektion bestimmten Blutprobe zeigte eine Viscosität von 1,95. Nach entsprechendem Ausgleich des Viscositätsunterschiedes war auch das Blut vom Patienten B. vollständig wirkungslos (in der Tabelle nicht mehr angeführt).

Diese Untersuchungen haben also ergeben, daß *die gefäßverengernde Kraft des normalen menschlichen arteriellen Blutes geringer ist, als es einer Suprareninkonzentration von 1: 1,5 Milliarden entspricht.*

2. Die physiologische Adrenalinämie.

In neuerer Zeit haben sich verschiedene Forscher [*Trendelenburg*[1]), *Gley*[2])] gegen die übliche Vorstellung gewendet, daß der Tonus der Vasomotoren durch das aus den Nebennieren durch die Nebennierenvenen in den allgemeinen Blutkreislauf gelangende Adrenalin aufrecht erhalten wird. Diese Einwände gründen sich vor allem auf die Tatsache, daß das Adrenalin in so geringen Mengen im Blute zu kreisen scheint, daß es eine Hormonwirkung kam äußern kann. Nach *Gley* und seinen Mitarbeitern kann man das Adrenalin wohl in den Nebennierenvenen finden, aber nicht mehr in den Venen, die den Leberkreislauf überwunden haben. Das Adrenalin, dessen rasches Verschwinden aus dem Blute dadurch erwiesen scheint, kann aus diesem Grunde keine tonische Wirkung auf das cardio-vasculäre System ausüben. *Gley* bemerkt, daß, wenn man den Sekretionsprodukten einer endocrinen Drüse eine physiologische Wirkung auf die allgemeinen Funtionen des Oranismus zuschreiben will, verlangen muß, daß diese Stoffe zum mindesten im Blute der linken Herzkammer nachweisbar sind.

Der großen Bedeutung wegen, die das Adrenalinproblem für die Physiologie und Pathologie des Menschen besitzt, schien es erforderlich, mit der beschriebenen Methode nachzuprüfen. wie weit von den Nebennieren entfernt das Adrenalin im Blute sich nachweisen läßt.

Zu diesem Zwecke wurde bei Kaninchen von einer Stelle dicht oberhalb der Einmündung der Nierenvenen ein dünner Gummikatheter in die Cava inferior eingelegt, und durch Vorschieben des Katheters

[1]) *Trendelenburg P.:* Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **79**, 154. 1916.
[2]) Zit. nach *Sergent, E.:* Press. méd. **82**, 1921.



das Blut zur Untersuchung auf folgenden Stellen entnommen: 1. Einmündung der Nebennierenvenen, 2. dicht oberhalb der Einmündung der Lebervenen, 3. nach Einmündung der Lebervenen, 4. aus dem rechten Herzen, und 5. noch durch Herzpunktion aus der linken Herzkammer. Nach Beendigung der Untersuchungen wurde das Tier getötet und durch Ausmessen nachgeprüft, ob die Blutentnahme tatsächlich an den gewünschten Stellen erfolgt war. Vor jeder neuen Blutentnahme wurde der nur etwa $^1/_3$ ccm fassende Katheter durch Ausspritzen mit Ringerlösung gereinigt und dann noch einige Tropfen Blut durch den Katheter abgelassen. Auf die Weise wurde verhindert, daß bei den späteren Blutentnahmen durch das im Katheter vorhandene, vom vorhergehenden Versuch stammende Blut eine Mischung von Blut aus verschiedenen Stellen der Cava gewonnen wurde.

Auf diese Art wurden zwei Versuche ausgeführt, die übereinstimmende Ergebnisse lieferten. Eines der Protokolle lege ich in Tabelle VII vor.

Diese Versuche lassen die Tatsache erkennen, daß bei hinreichend empfindlichen Präparaten *das Adrenalin bis in das rechte Herz hinein nachzuweisen ist.* Erst nach Überwindung des Lungenkreislaufes ist es mit der biologischen Methode nicht mehr zu fassen. Da bei dem Übertritt vom rechten zum linken Ventrikel eine weitere Verdünnung nicht mehr vor sich geht, muß angenommen werden, daß das Adrenalin, wenigstens zum Teil, im kleinen Kreislauf zerstört wird, eine Tatsache, auf die wir weiter unten nochmals zu sprechen kommen. Wir werden dort sehen, daß diese Zerstörung keine vollständige ist und können daraus mit Sicherheit den Schluß ziehen, daß eine gewisse Adrenalinmenge in den großen Kreislauf gelangt. Sie liegt nur unter der Grenze des für uns meßbaren.

Bei der Verwertung der mit der Froschdurchspülungsmethode gewonnenen Ergebnisse muß man sich darüber klar sein, was mit dieser Methode gemessen wird: man bestimmt offenbar die Summe der im Blute vorhandenen auf die Vasomotoren einwirkenden Stoffe. Diese Stoffe sind sicherlich nicht einheitlicher Natur. Neben gefäßverengernden Stoffen, die auch nicht allein durch Adrenalin dargestellt werden — es sei nur das Hypophysin und das *p*-Oxyphenyläthylamin oder Tyramin erwähnt —, sind im Blute zweifellos auch Stoffe enthalten, die eine Gefäßerweiterung verursachen. Wenn solche Körper im Blute auch noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen sind, so wissen wir doch, daß z. B. β = Imidazolyläthylamin oder Histamin dessen Bildung im Organismus bekannt ist, eine Gefäßerweiterung verursacht [*Dale* und *Laidlow*[1]), *Schenk*[2]), eigene Versuche].

[1]) *Dale* und *Laidlow*: Journ. of physiol. **52**, 355. 1919.
[2]) *Schenk, P.:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **89**, 332. 1921.



Tabelle VII (aus Protokoll 142).
26. XII. 21. Rana escul.
Von 10ʰ 15′ mit D.-Fl. I durchströmt, von 3ʰ 10′ mit D.-Fl. II durchströmt.

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Minute	Änderung der Tropfenzahl in %
3ʰ 55′	D.-Fl. II.	0,5 ccm Sup. bas. 1 : 10⁷	22,2	
3ʰ 56′			3,2	— 85,6
4ʰ			14,6	
4ʰ 15′		0,5 ccm Sup. bas. 1 : 10⁸	21,4	
4ʰ 16′			11,0	— 49
4ʰ 20′			16,2	
4ʰ 22′		0,5 ccm Sup. bas. 1 : 800 Millionen	20	
4ʰ 43′			16,2	— 19
4ʰ 45′	Druck + 2 cm		17,1	
5ʰ 10′		0,5 ccm Cava-Blut I. 1 : 2	21,4	
5ʰ 11′			4,3	— 80
5ʰ 12′			9,4	
5ʰ 15′	Druck + 1 cm		12,5	
5ʰ 28′		0,5 ccm Cava-Blut II. 1 : 2	20	
5ʰ 29′			8,1	— 59,5
5ʰ 30′			11,5	
5ʰ 35′	Druck + 2 cm		15,0	
5ʰ 42′		0,5 ccm Cava-Blut III. 1 : 2	19,4	
5ʰ 42′			14,6	— 24,7
5ʰ 44′			15,0	
5ʰ 45′	Druck + 2 cm		16,2	
5ʰ 56′		0,5 ccm Herzblut rechtss. 1:2	20	
5ʰ 57′			17,1	— 14,5
5ʰ 58′			17,6	
6ʰ			18,8	
6ʰ 05′		1,0 ccm Atropin 1 : 10⁴	19,4	
6ʰ 06′			19,4	
6ʰ 07′		0,5 ccm Herzblut rechtss. 1 : 2	19,4	
6ʰ 08′			18,8	— 3
6ʰ 09′			18,8	
6ʰ 12′	Druck + 2 cm		18,8	
6ʰ 15′			20	
6ʰ 18′		1,0 ccm Atropin 1 : 10⁴	20	
6ʰ 19′			20	
6ʰ 20′		0,5 ccm Cava-Blut II. 1 : 2	19,4	
6ʰ 21′			19,4	0
6ʰ 22′			19,4	
6ʰ 25′			18,8	
6ʰ 28′	D.-Fl. I.			
7ʰ 33′	D.-Fl. II.			
8ʰ 05′		0,5 ccm Herzblut linkss. 1 : 2	17,6	
8ʰ 06′			17,6	0
8ʰ 07′			17,6	
8ʰ 10′	Druck + 2 cm		17,1	
8ʰ 23′		0,5 ccm Sup. bas. 1 : 800 Million	18,8	
8ʰ 24′			15,4	— 18
8ʰ 30′			16,6	

Die am Froschpräparate meßbare vasomotorische Eigenschaft des Blutes ist offenbar eine Funktion einander entgegenwirkender Kräfte. Die wirkliche Adrenalinkonzentration kann demnach mit biologischen



Methoden überhaupt nicht sicher bestimmt werden. Sie kann wesentlich höher sein, als es sich aus den Untersuchungen mit der Froschdurchspülungsmethode ergibt. Es wäre auch nicht verwunderlich, wenn die verschiedenen biologischen Methoden einen verschiedenen Adrenalingehalt anzeigen würden, da sich die einzelnen Prüfungsgegenstände gegen die im Blute vorhandenen Stoffe zum Teil verschieden verhalten.

Aber wenn das Adrenalin auch tatsächlich nur in solch geringen Mengen im arteriellen Blut vorhanden ist — bei einer Konzentration von 1 : 800 Millionen bis 1 : 1 Milliarde im rechten Herzen würde sich bei Berücksichtigung der Zerstörung im Lungenkreislauf ein Adrenalingehalt von 1 : 2—3 Milliarden im linken Herzkammerblute ergeben —, ist es schwer, dem Adrenalin jeden Einfluß auf den Vasotonus abzusprechen. Ganz gleich, ob man das Adrenalin als ein Sekretions- oder Exkretionsprodukt [*Gley* l. c.[1])] der Nebennieren auffaßt, man wird sich schwer vorstellen können, daß die hervorragendste pharmakologische Eigenschaft des Adrenalins, der Einfluß auf den Gefäßtonus, im Organismus gar nicht in Wirksamkeit treten soll. Wir wissen auch gar nicht, welches die geringste Adrenalinmenge ist, auf welche die Gefäße noch ansprechen. Die Bedingungen, unter welchen das Adrenalin im lebenden Organismus seine physiologische Aufgabe erfüllt, sind wesentlich andere, vermutlich günstigere, als bei den willkürlich geschaffenen Verhältnissen am überlebenden Präparat[2]). Aber selbst hier sehen wir ja, daß es noch in Verdünnungen von 1 : 3 Milliarden gelegentlich eine deutliche Gefäßverengerung erzeugt.

Die Untersuchungen über die Blutdrucksteigerung durch Suprarenin können keine Antwort geben auf die Frage, ob das Adrenalin für den normalen Gefäßtonus von Bedeutung ist. Die gesamten den Gefäßtonus beherrschenden Vorgänge sind zweifellos durch nervöse und hormonale Einflüsse auf das engste miteinander verknüpft, weil nur auf diese Weise das erforderliche Zusammenspiel jener Vorgänge gewährleistet wird. Ein noch hinzutretender vasoconstrictiver Reiz, der das Gleichgewicht zu stören droht, wird, sofern er nicht durch physiologische Bedürfnisse gefordert ist, infolge jener Verknüpfung Widerstände zu überwinden haben und erst dann zur Wirkung ge-

[1]) Eine scharfe Trennung von Sekreten und Exkreten ist überhaupt kaum möglich. Es ist wahrscheinlich, daß die sogen. inneren Sekrete überhaupt nur Produkte des Organstoffwechsels sind, also Exkrete. Da jedes Organ einen mehr oder weniger spezifischen Stoffwechsel hat, dürfte jedes Organ auch ein spezifisches inneres Sekret liefern.

[2]) Nach *Storn van Leeuwen* u. *v. d. Made* (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 88, 318. 1920) sind im Blute Stoffe enthalten, welche die Adrenalinwirkung fördern.



langen, wenn er einen gewissen Schwellenwert erreicht hat. So sehen wir das Adrenalin andere pharmakologische Eigenschaften schon entfalten in Gaben, in denen es den Blutdruck noch ganz unbeeinflußt läßt, z. B. bei Unterdrückung eines Asthmaanfalles. Umgekeht verfügt der Organismus zweifellos über Maßnahmen, durch welche der normale Blutdruck auch nach Fortfall eines tonisierenden Stoffes eine Zeitlang aufrechterhalten wird. Es kann als allgemein gültiges biologisches Gesetz bezeichnet werden, daß lebenswichtige Funktionen durch mehrere gleichsinnig wirkende Kräfte geregelt werden, die vikariierend füreinander eintreten. Daher kann auch in den Versuchen von *Lewandowsky*, nach denen die Ausschaltung der Nebennieren zunächst kein Fallen des arteriellen Blutdruckes zur Folge hat, kein zwingender Beweis dafür erblickt werden, daß das Adrenalin von keiner physiologischen Bedeutung für den normalen Gefäßtonus ist.

Die besonders von *Trendelenburg* und *Gley* erhobenen Einwände können demnach die Ansicht von der Hormonwirkung des Adrenalins nicht widerlegen. Nachdem vielmehr bewiesen ist, daß das Adrenalin nicht bereits nach Überwindung des Leberkreislaufes aus dem Blute verschwunden ist, sondern vielmehr, wenn auch in sehr kleinen Mengen, in den großen Kreislauf gelangt, wird mit Sicherheit angenommen werden können, daß es bei seiner außerordentlichen pharmako-dynamischen Wirkung dort auch wichtige physiologische Aufgabe, insbesondere bei der Regulierung des Blutdruckes und des Sympathicustonus zu erfüllen hat.

3. Untersuchungen mit dem Blute von Hypertonien.

Zur Untersuchung wurden die verschiedenen Gruppen von Hypertonien herangezogen: 4 Fälle von akuter diffuser Glomerulonephritis, 3 Fälle von chronischer Nephritis und 3 Fälle von primärer oder essentieller Hypertonie. Es wurde darauf geachtet, daß nur solche Fälle zur Untersuchung kamen, die ein besonders charakteristisches Bild der betreffenden Gruppe darboten.

Während ich bei den Untersuchungen mit normalem Blut im allgemeinen mit der unveränderten Durchströmungsflüssigkeit II auskam, stellte es sich bei Versuchen mit Hypertonikerblut als erforderlich heraus, daß die Viscosität der Durchströmungsflüssigkeit jedesmal vorher auf das zu untersuchende Blut besonders eingestellt werden mußte. Durch das sehr wechselnde Verhältnis von Trockensubstanz und Wasser entstehen sehr erhebliche Unterschiede in der Viscosität. Die Einstellung erfolgte mit dem *Heß*schen Viscosimeter auf das vor dem eigentlichen Versuch entnommene Venenblut. Da im allgemeinen das arterielle Blut eine etwas geringere Viscosität wie das venöse besitzt, wurde die Viscosität der Durchströmungsflüssigkeit gewöhn-



lich $^1/_2$—1 Teilstrich niedriger bemessen, als sie in dem entsprechend verdünntem Venenblut gefunden wurde. Trotzdem wurde nach Beendigung des Versuches auch noch die Viscosität des benutzten arteriellen Blutes nachgeprüft, um vor Täuschungen sicher geschützt zu sein.

Aus jeder der drei Gruppen sei ein Beispiel angeführt:

1. Akute diffuse Glomerulonephritis.

A. Fr., 15jähriger Junge, Mitte Oktober 21 mit Halsschmerzen erkrankt, die nach einigen Tagen verschwanden. Am 22. X. plötzlich Schwellung des Gesichts, besonders der Augenlider; am nächsten Tage auch Schwellung der Beine. Dabei Kopfschmerzen, Atemnot. Zwei Tage vor der Aufnahme Schwellung des Leibes. Status am 29. X. 21: allgemeiner Hydrops, sehr blasse Hautfarbe. Der linke Ventrikel deutlich dilatiert, Akzentuation des 2. Aortentones. Starke Leberschwellung, geringer Milztumor. Urin trübe, bräunlich, Menge 350 ccm in 24 Std., spez. Gewicht 1023, Eiweiß 1 $^0/_0$. Sediment: reichlich Erythrocyten, Leukocyten, Nierenepithelien, hyaline und granulierte Zylinder. *Ambard*sche Konstante 0,14. Blut: Rest-N 51,74 mg Indican-, NaCl 0,634, Cholesterin 162 mg$^0/_0$, Kreatinin, 0,5 mg$^0/_0$, Blutzucker 0,099 g$^0/_0$. Blutdruck 173 : 113 mm Hg. Venendruck 188 mm H_2O, Capillardruck 280 mm H_2O Capillaren ziemlich weit, in vielen Schlingen ausgesprochene körnige Strömung. Der Blutdruck hielt sich bis zum 6. XI. stets um 170 und fiel dann unter Calciumbehandlung zur Norm. Geheilt entlassen. Die Untersuchung des arteriellen Blutes auf gefäßverengernde Stoffe erfolgte am 30. 10. bei einem Blutdruck von 175 : 113. Die Viscosität des zur Hälfte mit 3proz. Citratlösung verdünnten Venenblutes betrug 1,7, die des nachträglich geprüften Arterienblutes 1,65 (Tab. VIII).

Tabelle VIII (aus Protokoll 111).

30. X. 21. Rana escul.

Von 10^h 05′ ab mit D.-Fl. I durchströmt, von 5^h 20′ ab mit D.-Fl. II durchströmt.

Zeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Minute	Änderung der Tropfenzahl in $^0/_0$
6^h 05′	0,5 ccm Sup. bas. 1 : 200 Millionen	22,2	
6^h 06′		15,0	— 33,8
6^h 12′		19,4	
6^h 20′	0,5 ccm Sup. bas. 1 : 500 Millionen	20	
6^h 21′		16	— 20
6^h 25′	Druck + 3 ccm	18,2	
6^h 38′	0,5 ccm Venenblut 1 : 2 (Pat. A. Fr.)	20	
6^h 39′		20	0
6^h 41′		19,4	
6^h 42′		19,4	
6^h 56′	0,5 ccm Arterienblut 1 : 2 (Pat. A. Fr.)	18,8	
6^h 57′		18,8	0
6^h 58′		18,8	
6^h 60′		18,2	

2. Chronische Nephritis mit Übergang in Schrumpfniere.

Pat. C. M., 43jähriger Mann. Sommer 1908 im Anschluß an Erkältung mit Ödemen, Kopfschmerzen, Atemnot und blutigem Urin erkrankt. Seitdem soll Urin stets Eiweiß enthalten haben. Gelegentlich auch leichte Schwellungen



an den Unterschenkeln. Im September 1921 traten Sehstörungen auf, deshalb Überweisung in die Klinik. Status: blasse Hautfarbe, leichte Ödeme an den Unterschenkeln. Herz besonders nach links verbreitert, Spitzenstoß deutlich hebend, 2. Aortenton stark akzentuiert. Puls gespannt, systolischer Blutdruck 230 mm Hg, Venendruck 100 mm H_2O, Capillardruck 285 mm H_2O. Milz und Leber nicht vergrößert. Im Urin Eiweiß ++, Sediment: granulierte und hyaline Zylinder, Erythrocyten, Leukocyten, einzelne Nierenepithelien. H_2O Ausscheidung im H_2O-Versuch qualitativ schlecht, geringes Verdünnungsvermögen. Konzentrationsvermögen bis 1022. Ausgesprochene Retinitis albumin. Unmittelbar vor der Blutuntersuchung betrug der Blutdruck 205 mm Hg. Die Viscosität des kurz vor dem Versuch entnommenen mit 3proz. Citratlösung 1:2 verdünnten Venenblutes war 1,8, die des zum Versuch benutzten Arterienblutes 1,75 (Tab. IX).

Tabelle IX (aus Protokoll 134).
29. XI. 21. Rana escul.
Von $10^h 35'$ ab mit D.-Fl. I durchströmt, von $5^h 10'$ ab mit D.-Fl. II (Viscos. = 1,7) durchströmt.

Zeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Minute	Änderung der Tropfenzahl in %
$5^h 43'$	0,5 ccm Sup. bas. 1 : 108	19,4	
$5^h 44'$		10,0	— 48,5
$5^h 49'$	Druck + 2 cm	12,0	
$6^h 05'$	0,5 ccm Sup. bas. 1 : 500 Millionen	18,8	
$6^h 06'$		15,8	— 16
$6^h 10'$	Druck + 2 cm	17,1	
$6^h 28'$	0,5 ccm Venenblut 1 : 2 (Pat. C. M.)	17,1	
$6^h 29'$		16,8	0
$6^h 31'$		17,6	
$6^h 36'$	0,5 ccm Arterienblut 1:2 (Pat. C. M.)	17,1	
$6^h 37'$		15,8	— 7,6
$6^h 39'$		17,1	
$6^h 41'$	1,0 Atropin 1 : 10^4	17,1	
$6^h 43'$	0,5 ccm Arterienblut 1 : 2	17,1	
$6^h 44'$		15,4	— 9,9
$6^h 47'$		17,6	

3. Essentielle Hypertonie.

Pat. G. Sch. 53 Jahre alt. Immer gesund gewesen. Seit einigen Wochen zunehmende Atemnot, besonders nachts oft Anfälle hochgradigster Atemnot. In letzter Zeit Schwellungen der Beine. Status: leichte Ödeme an den Knöcheln. Hebender Spitzenstoß, Verbreiterung der Herzdämpfung nach rechts und nach links, Töne rein, starke Akzentuation der 2. Aortentones. Leber etwas vergrößert, Milz nicht vergrößert. Urin: Spur Eiweiß. Sediment: nichts Pathologisches. Wasserversuch gut, Konzentration bis 1030. Ambardsche Konstante 0,078. Blut: N 32,48 mg-%, Indikan —, NaCl 0,591 g-%, Cholesterin 186 mg-%, Blutzucker 0,1313 g-%. Blutdruck bei der Aufnahme 290:145 mm Hg, Venendruck 128 mm H_2O, Kapillardruck 210 mm H_2O. Kapillaren sehr stark geschlängelt, beide Schenkel ziemlich weit, ausgedehnte körnige Strömung. Augenhintergrund: sehr enge, kaum sichtbare Arterien, einzelne kleine Blutungen neben der Papille beiderseits. Am Tage der Untersuchung des Blutes auf gefäßverengernde Stoffe betrug der Blutdruck 252 : 148 mm Hg. Die anfäng-



liche leichte Herzdekompensation war an diesem Tage bereits behoben. Das zur Hälfte verdünnte Venenblut zeigte eine Viscosität von 2,15, das zur Injektion gebrauchte Venenblut eine solche von 2,05 (s. Tabelle X).

Tabelle X. (Aus Protokoll 81.)
20. IX. Rana escul. Von $10^h\ 45'$ ab mit D.-Fl. I durchströmt, von $5^h\ 25'$ ab mit D.-Fl. II (Visc. = 2,05) durchströmt.

Zeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Min.	Änderung der Tropfenzahl in %
$5^h\ 53'$	0,5 ccm Sup. bas. 1 : 400 Millionen	17,1	
$5^h\ 54'$		11,5	— 29,2
6^h	Druck + 2 cm	16,2	
$6^h\ 12'$	0,5 ccm Sup. bas 1 : 800 Millionen	17,1	
$6^h\ 13'$		14,0	— 18,1
$6^h\ 18'$	0,5 ccm D.-Fl. II	16,0	
$6^h\ 19'$		16.0	0
$6^h\ 22'$	Druck + 2 cm	16,2	
$6^h\ 30'$	0,5 ccm Venenblut 1 : 2	17,1	
$6^h\ 31'$	(G. Sch.)	17,6	+ 3
$6^h\ 33'$		17,1	
$6^h\ 42'$	0,5 ccm Arterienblut 1 : 2	16,6	
$6^h\ 43'$	(Pat. G. Sch.)	17,1	+ 3
$6^h\ 45'$		17,1	
$6^h\ 50'$	0,5 ccm Arterienblut 1 : 2	16,6	
$6^h\ 51'$		16,6	0
$6^h\ 55'$		15,8	

Alle ausgeführten Versuche zeigten ein gleichsinniges Verhalten: *Stets hatte die Untersuchung des arteriellen Blutes bei den verschiedenen Formen von Hypertonien ein völlig negatives Ergebnis.* Wie in dem in Tabelle XXIII wiedergegebenen Versuch fand sich gelegentlich eine eben merkbare Abnahme der Tropfenzahl, die aber durch Atropin nicht zu beheben war und demgemäß nicht auf Adrenalin bezogen werden konnte. In der Tat fand sich auch bei der Nachprüfung in solchen Fällen stets eine etwas zu hohe Viscosität des injizierten Blutes.

Da die von mir verfolgte Methode Irrtümer mit ziemlicher Sicherheit ausschließen ließ, war eigentlich die Hoffnung, die Blutdrucksteigerung auf eine Hyperadrenalinämie zurückführen zu können, schon hinfällig. Es war aber immerhin noch denkbar, daß im Blute besondere Verhältnisse vorlägen. So könnte z. B. das Adrenalin im Blute nicht frei, sondern an die Blutkolloide gebunden sein, und erst am Orte seiner Wirksamkeit durch die Tätigkeit voll lebensfähiger Zellen frei werden. Die Verhältnisse am überlebenden, mit O-armer Flüssigkeit durchströmten Froschpräparat lassen sich nicht gleichsetzen mit den im lebenden Organismus vorhandenen. Es schien daher möglich, daß das im Blute vorhandene Adrenalin am Froschpräparat nur zum Teil zur Wirkung kommt. Gegen eine solche Adsorption

sprechen allerdings schon die Versuche, in denen wir dem Venenblut nach der Entnahme Suprarenin zusetzten und dabei stets die wirkliche Suprareninkonzentration wiederfinden konnten. Weiter war in Betracht zu ziehen, daß vielleicht die Bedingungen, unter denen das Adrenalin im lebenden Organismus zur Wirkung kommt, wesentlich günsti ere sind, so daß schon Blutdrucksteigerungen entstehen bei solch geringen Erhöhungen der Adrenalinkonzentration, an welche die Empfindlichkeit der Präparate nicht mehr heranreichte. Gerade zu diesen Untersuchungen hatten mir nur längere Zeit in Gefangenschaft befindliche Frösche zur Verfügung gestanden, die trotz Zusatzes von etwas Alkali selten noch auf höhere Adrenalinverdünnungen als auf 1 : 500 Millionen ansprachen.

Diese Fragen sind dadurch zu entscheiden, daß man das Blut bei Blutdrucksteigerungen untersucht, die künstlich durch Suprrenininjektionen erzeugt werden.

4. Suprreningehalt des Blutes bei Suprarenin-Blutdrucksteigerung.

Diese Untersuchungen wurden angestellt 1. dreimal an Menschen mit normalem Blutdruck, 2. einmal an einem Fall von akuter diffuser Glomerulonephritis zur Zeit der Blutdrucksteigerung, 3. einmal an einem Pat. mit akuter Nephritis, nachdem der Blutdruck zur Norm abgefallen war. Alle Untersuchungen brachten gleichsinnige Ergebnisse. Die Protokolle über den 2. und 3. Versuch sind etwas verkürzt in folgenden Tabellen wiedergegeben (Tabelle XI und XII).

Diese Untersuchungen zeigen demnach, daß es *bei den Blutdrucksteigerungen, die künstlich durch intravenöse Suprrenininjektionen hervorgebracht werden, mit Leichtigkeit gelingt, das Suprarenin im arteriellen Blute nachzuweisen.* Auch in einem Falle, in dem 1 ccm Suprareninum HCl 1 : 1000 subcutan injiziert wurde, zeigte das arterielle Blut zur Zeit der Blutdrucksteigerung deutliche gefäßverengernde Eigenschaften. Die Adrenalinnatur dieser Gefäßverengernng ließ sich eindeutig erkennen daran, daß sie nach Atropinvergiftung des Präparates vollständig ausblieb. Im Gegensatz zum arteriellen Blute blieb das venöse während des ganzen Ablaufes der Adrenalinwirkung im Körper wirkungslos. Nur in einem Falle verursachte es eine leichte Abnahme der Tropfenzahl, die aber, weil sie durch Atropin nicht zu beheben war, nicht auf Suprarenin bezogen werden konnte.

Tabelle XI. (Aus Protokoll 72.)

6. XI. 21. 40jähriger Mann O. Sch. am 5. IX. wegen akuter diffuser Glomerulonephritis der Klinik überwiesen. Blutdruck 180 : 100 mm Hg. Viscosität des Venenblutes 1 : 2 verdünnt = 1,7. Viscosität des entsprechenden Arterienblutes 1,65. Blutdruck kurz vor der Untersuchung 170 mm Hg. Nach intra-



venöser Suprarenininjektion von 0,2 ccm Sup. HCl Höchst 1:1000 um 6h 30′ und 7h 47′ stieg der Blutdruck um 8 bzw. um 10 mm Hg. Die Entnahme des Arterienblutes erfolgte 8 Sekunden nach Beginn der Injektion, als ein leichtes Beklemmungsgefühl bei dem Pat. einsetzte und der Blutdruck um etwa 5 mm gestiegen war. Das Venenblut wurde nach ca. 20 Sekunden entnommen.

Rana escul. Von 11h 30′ ab mit D.-Fl. I durchströmt, von 4h 15′ ab mit D.-Fl. II (Visc. = 1,65) durchströmt.

Zeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Min.	Änderung der Tropfenzahl in %
5h 02′	0,5 ccm Sup. bas. 1:50 Millionen	20,6	
5h 03′		8,8	– 57,3
5h 05′	Druck + 2 cm	10,4	
6h 08′	0,5 ccm Arterienblut 1:2	21,4	
6h 09′		21,4	0
6h 10′		21,4	
6h 30′	0,5 ccm Arterienblut 1:2 nach	21,4	
6h 31′	intraven. Inj. v. Sup. HCl (1. Teil)	9,5	– 55,6
6h 35′		14,3	
6h 40′	1 ccm Atropin 1:5000	19,4	
6h 42′	0,5 Arterienblut 1:2	19,4	
6h 43′	(2. Teil)	19,4	0
6h 45′		19,4	
8h 13′	0,5 ccm Sup. bas. 1:50 Millionen	19,4	
8h 14′		7,7	– 60,3
8h 25′	0,5 ccm Venenblut 1:2 nach in-	18,8	
8h 26′	traven. Inj. v. Sup. HCl	18,2	– 3
8h 28′		18,2	

Tabelle XII. (Aus Protokoll 136.)

2. XII. 21. Pat. K., 18 Jahre alt, wegen akuter diffuser Glomerulonephritis der Klinik überwiesen. Die Untersuchung des arteriellen Blutes auf gefäßverengernde Stoffe ergab am Tage nach der Aufnahme bei einem Blutdruck von 162 zu 105 mm Hg ein völlig negatives Ergebnis. Blutdruckabfall unter Calciumbehandlung. Am 14. XI. Blutdruck 122 mm Hg. Nach Injektion von 0,1 ccm Sup. HCl Höchst 1:1000 mit Ringerlösung auf 1 ccm aufgefüllt stieg der Blutdruck nach 10 Sek. auf 140 mm Hg.

Rana escul. Von 11h 50′ ab mit D.-Fl. I durchströmt, von 5h 20′ ab mit D.-Fl. II (Visc. 1,8) durchströmt.

Zeit	Injektion	Tropfenzahl in 1 Min.	Änderung der Tropfenzahl in %
6h 35′	0,5 ccm Sup. bas. 1:10⁸	21,4	
6h 36′		12,0	– 43,9
6h 40′	Druck + 2 cm	16,2	
7h 28′	0,5 Art.-Bl. 1:2 nach intraven.	20,6	
7h 29′	Inj. v. Sup. HCl	9,7	– 53
7h 30′		10,4	
7h 33′	Druck + 3 cm	12,5	
7h 40′	1,0 Atropin 1:5000	18,8	
7h 42′	0,5 Art.-Bl. 1:2	18,8	
7h 43′	(2. Hälfte)	19,4	0
7h 44′		19,4	



Die Grenze der Adrenalinkonzentration im arteriellen Blute, bei welcher noch eine mit klinischen Methoden nachweisbare Blutdrucksteigerung eintritt, liegt bei etwa 1 : 200 bis 1 : 300 Millionen. Bei hinreichend empfindlichen Präparaten läßt sich das Adrenalin im arteriellen Blute auch noch bei wesentlich höheren Verdünnungen nachweisen, obwohl im Blutdruck gar keine Änderung eintritt. So fand sich z. B. in einem Versuch nach intravenöser Injektion von $^{2}/_{100}$ mg Suprarenin durch Injektion von Arterienblut, 1 : 2 verdünnt, eine durch Atropin zu beseitigende Tropfenabnahme, die einer Suprareninkonzentration von etwa 1 : 400 bis 500 Millionen entsprach[1]).

Das verschiedene Verhalten von arteriellem und venösem Blute kann nur, in Bestätigung der Ansicht von *Elliot*, so gedeutet werden, daß das Adrenalin bei Ausübung seiner Wirkung, in den kleinen Arterien und Capillaren aufgebraucht wird.

Da bei intravenöser Einverleibung das Suprarenin die Lungen durchströmen muß, ehe es in den großen Kreislauf gelangt, war nach den im Abschnitt 6 geschilderten Ergebnissen zu erwarten, daß in der Peripherie überhaupt nur noch ein Teil des zugeführten Suprarenins in Wirksamkeit tritt. Wie früher hervorgehoben, ist diese Zerstörung besonders für die Frage der physiologischen Adrenalinämie von Wichtigkeit.

Rechnerisch aus der injizierten Adrenalinmenge und der Gesamtblutmenge kann die Adrenalinkonzentration, die ohne Zerstörung im Lungenkreislauf im peripheren Arterienblut vorhanden sein müßte, nicht bestimmt werden. In der kurzen Zeit bis zum Eintritt der Blutdrucksteigerung ist noch keine vollständige Vermischung mit der gesamten Blutmenge eingetreten. Um die Verdünnungszahl festzustellen, benutzte ich die von *Griesbach*[2]) angegebene Methode der Blutmengenbestimmung. Ich injizierte 5 ccm einer 1 proz. Kongorotlösung intravenös und bestimmte colorimetrisch, in welcher Verdünnung das Kongorot in dem in genau entsprechender Zeit entnommenem Radialisblut vorhanden war, nachdem vorher der entsprechende Suprareninversuch ausgeführt worden war. Dabei wurde auf genau gleich schnelle Injektion beider Lösungen, die auf das gleiche Volumen aufgefüllt waren, geachtet. Aus der Verdünnung des Kongorots konnte dann berechnet werden, in welcher Verdünnung das einverleibte Suprarenin im Radialisblut vorhanden sein müßte, wenn es noch in voller Menge vorhanden wäre. Dabei fand sich,

---

[1]) Bei Versuchen an Kaninchen ließ sich bei einer Suprareninkonzentration von 1 : 200 Millionen im arteriellen Blut eine eben merkbare Blutdrucksteigerung in der Carotis regelmäßig erkennen.

[2]) *Griesbach, W.:* Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 43, S. 1289.



daß es sich in dem einen Versuch nur noch zu etwa $^1/_2$, in dem anderen zu etwas über $^1/_4$ der ursprünglichen Menge am Froschpräparat nachweisen ließ.

5. Besprechung der Ergebnisse und Schlußfolgerungen.

Durch diese Untersuchungen dürfte die Streitfrage, ob eine Hyperadrenalinämie die unmittelbare Ursache der krankhaften Blutdrucksteigerung ist, in verneinendem Sinne endgültig entschieden sein. So wenig aus dem negativen Ausfall der Untersuchungen am arteriellen Blut unter normalen Verhältnissen geschlossen werden kann, daß das Adrenalin für den normalen Gefäßtonus ohne jede Bedeutung ist, so beweisend sind die Untersuchungen bei Hypertonien dafür, daß es nicht allein eine Hyperadrenalinämie sein kann, was die Blutdrucksteigerung verursacht. Denn auch bei dem stärksten Grade der Hypertonie läßt sich keine Adrenalinwirkung des arteriellen Blutes feststellen, während auch schon bei ganz geringfügigen, durch Suprarenininjektionen erzeugten künstlichen Steigerungen des Adrenalingehaltes, die nicht einmal zu einer Blutdrucksteigerung führen müssen, ein solcher Nachweis mit Leichtigkeit gelingt. Besonders lehrreich ist der in Tabelle XII mitgeteilte Versuch: Bei einer akuten diffusen Glomerulonephritis besaß das arterielle Blut zur Zeit des hohen Blutdruckes von 162 mm Hg keine gefäßverengernde Eigenschaft, während nach Abfall des Blutdruckes zur Norm eine wesentlich niedrigere künstlich erzeugte Suprareninblutdrucksteigerung bei demselben Patienten mit einem hohen Adrenalingehalte des arteriellen Blutes einherging.

Es ist nach diesen Uutersuchungen auch unwahrscheinlich, daß die bei chron. Hypertonien gelegentlich vorhandene Erhöhung des Blutzuckerspiegels durch eine Adrenalinvermehrung im Blute verursacht ist. Die größte Wahrscheinlichkeit dürfte der von *Fahr*[1]) gegebenen Erklärung beizumessen sein, daß es sich in diesen Fällen um eine Pankreashyperglykämie, verursacht durch Sklerose der Pankreasgefäße, handelt.

Da am *Laewen-Trendelenburg*schen Froschpräparat die gesamte periphere Gefäßwirkung des Blutes gemessen wird, kann aus diesen Untersuchungen des weiteren geschlossen werden, daß *die Gefäßkontraktionen, die der Hypertonie zugrunde liegen, nicht auf eine einseitige Vermehrung der gefäßverengernden Bestandteile des Blutes zurückzuführen ist.*

Damit ist aber nicht ausgesagt, daß die Gefäßverengerung nicht doch zum großen Teile peripher ausgelöst ist. Schon *Senator*[2]) hat

[1]) *Fahr, Th.:* Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 27, S. 730.
[2]) *Senator, H.:* Zeitschr. f. klin. Med. 72, 189. 1911.



darauf hingewiesen, daß durch den Ausfall antagonistischer Organe die drucksteigernden auch ohne erhöhte Tätigkeit das Übergewicht gewinnen können. Eine solche Leistungsschwäche depressorisch wirkender Organe muß auf den Gefäßtonus von demselben Einfluß sein wie eine Funktionssteigerung der Organe mit pressorischer Wirkung. Man wird allerdings annehmen können, daß eine solche Verschiebung in dem Verhältnis der den Gefäßtonus regelnden Vorgängen in gleicher Weise auch am Gefäßapparat des Frosches zum Ausdruck kommen würde.

Es bleibt aber noch eine andere Möglichkeit offen, die eine peripher ausgelöste Tonussteigerung ohne entsprechende Zunahme gefäßverengernder Stoffe im Blute erklären kann. Die Versuche über die Suprareninblutdrucksteigerung haben ergeben, daß normalerweise der Schwellenwert des Adrenalinreizes, der eben noch eine Blutdrucksteigerung auslöst, ein relativ hoher ist. Es ist gezeigt worden, daß unter normalen Bedingungen beträchtliche Suprareninmengen im arteriellen Blute nachweisbar sein können, ohne daß sie sich im geringsten in einer Erhöhung des Blutdruckes kenntlich machen. Es ist denkbar, daß mit den Bedingungen der mit Blutdrucksteigerung verlaufenden Krankheiten eine Umstimmung des Organismus einhergeht im Sinne gesteigerter Reizempfindlichkeit der Gefäße für gefäßverengernde Einflüsse. Und so ließe sich wohl erklären, daß ganz geringfügige, nicht mehr meßbare Erhöhungen, oder sogar die normale Adrenalinkonzentration des Blutes ausreichen, eine dauernde Steigerung des Vasotonus herbeizuführen. Bei diesen Überlegungen ist damit zu rechnen, daß die Sensibilisierung sich nicht nur gegen chemische Reize im allgemeinen und gegen den chemischen Reiz des Adrenalins im besonderen richtet, sondern gegen die gesamten, den Gefäßtonus aufrechterhaltenden Vorgänge; insbesondere gegen die von den Zentren auf nervösem Wege zuströmenden Reize, die wieder von den Gefäßen aus reflektorisch beeinflußt sein können.

Die in dieser Richtung unternommenen experimentellen Untersuchungen werden Gegenstand einer besonderen Mitteilung sein.

6. Zusammenfassung.

1. Im von Gerinnung freien Citratblut konnten gefäßverengernde Stoffe nicht nachgewiesen werden.

2. Von großer Bedeutung ist die Viscosität des Blutes. Erst bei Blutverdünnungen von 1 : 10 werden bei vollkommener Vermischung die Versuche durch die Blutviscosität nicht mehr gestört.

3. Da solch starke Verdünnungen den Adrenalinnachweis im Blute wesentlich erschweren, wird eine viscöse Durchströmungsflüssigkeit benutzt, die in ihrem Voiscositätsgrad einer Blutverdün-



nung von 1 : 2 entspricht. Diese viscöse Durchströmungsflüssigkeit verursacht eine Verstärkung der Suprareninwirkung infolge einer Zunahme des Gefäßtonus und infolge rein physikalischer Einflüsse. Die Präparate erreichen mit dieser Flüssigkeit eine mittlere Empfindlichkeitsgrenze gegen Suprareninkonzentrationen von 1 : 500 bis 800 Millionen, oft von 1 : 1 Milliarde und darüber.

4. Atropin hebt in bestimmten Konzentrationen die Suprareninwirkung vollständig auf, ohne die Serumwirkung und den Einfluß der Viscosität abzuschwächen. Es ist daher geeignet, die Adrenalinnatur einer gefäßverengernden Substanz zu erkennen.

5. Das frische menschliche *Venenblut* verursacht keine Änderung der Durchflußgeschwindigkeit am *Laewen-Trendelenburg*schen Präparat. Dem Venenblut zugesetztes Suprarenin kann noch nach $^1/_2$ Stunde in voller Konzentration nachgewiesen werden.

6. Auch das frische menschliche *Arterienblut* von Fällen mit normalem Blutdruck besitzt *keine* gefäßverengernden Eigenschaften. Die gefäßverengernde Kraft des Arterienblutes ist geringer wie die einer Suprareninverdünnung von 1 : 1,5 Milliarden.

7. Das physiologische von den Nebennieren abgesonderte Adrenalin läßt sich beim Kaninchen bis in das rechte Herz hinein verfolgen. Im linken Herzen ist es nicht mehr nachzuweisen. Da das Adrenalin im Lungenkreislauf nur zum Teil zerstört wird (siehe Nr. 10), muß das periphere Arterienblut gleichfalls Adrenalin enthalten. Entgegen der Ansicht von *Gley* wird daran festgehalten, daß dem Adrenalin wichtige physiologische Aufgaben zukommen. Mit der biologischen Methode kann die wahre Adrenalinkonzentration des Blutes kaum bestimmt werden, da mit dieser Methode die Summe der vasomotorischen Eigenschaften des Blutes, die sich aus gefäßverengernden und gefäßerweiternden Komponenten zusammensetzt, gemessen wird.

8. Auch bei den verschiedenen Formen von *Hypertonien* besitzt das menschliche *arterielle* Blut *keine meßbaren gefäßverengernden Eigenschaften.*

9. Bei künstlicher Blutdrucksteigerung durch Suprarenininjektion läßt sich das Suprarenin im arteriellen Blute beim Menschen mit Leichtigkeit nachweisen, selbst dann, wenn die Injektionsmenge so gering ist, daß gar keine Blutdrucksteigerung auftritt. Die Reizschwelle für die Blutdrucksteigerung durch Suprarenin liegt normalerweise bei Konzentrationen von 1 : 200 bis 300 Millionen im arteriellen Blute. Im peripheren Venenblut läßt sich bei diesen Versuchen kein Suprarenin nachweisen.

10. Bei intravenöser Einverleibung wird das Suprarenin etwa zur Hälfte in der Lunge zerstört, ehe es in den großen Kreislauf gelangt.



Die Albuminurie als Zeichen vermehrten Eiweißzerfalles bei geschädigter Nierenfunktion.

Von

V. Kollert und W. Starlinger.

(Aus der II. med. Univ.-Klinik in Wien [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. N. *Ortner*].)

(Eingegangen am 21. Juli 22.)

I. Einleitung.

Die vorliegende Abhandlung stellt einen Versuch dar, aus den regelmäßigen Beziehungen, die sich zwischen den Eiweißkörpern des Blutes einerseits und der chemischen Zusammensetzung des Harnes andererseits beim Normalen finden lassen, die Gesetze zu verstehen, welche die Eiweißausscheidung bei Nierenkranken beherrschen. Es werden zu diesem Behufe die Begriffe eines Bluteiweißbildes und Harneiweißbildes aufgestellt und zunächst an Nierengesunden das Verhalten derselben besprochen. An einem Beispiel aus der Pathologie wird hierauf gezeigt, daß ein Wechsel in dem Aufbau des Bluteiweißbildes auch mit einer Schwankung in der Zusammensetzung des Harnes einhergeht. Die Veränderungen, welche bei Nierenkranken die Eiweißdurchlässigkeit der Niere an beiden Bildern hervorruft, erweisen sich dann als Spezialfälle gewisser allgemeingültiger Gesetze.

Als *Bluteiweißbild* wird die Nebeneinanderstellung folgender, gleichzeitig erhobener Werte bezeichnet: Fibrinogengehalt des Plasmas, Eiweißgehalt des Serums, Verhältnis der Serumglobuline zu den Serumalbuminen, Reststickstoff.

Als *Harneiweißbild* wird bezeichnet: Menge des eventuell ausgeschiedenen Eiweißes, Harnstofffraktion.

Auf die verwendeten Methoden und ihre Kritik soll im einzelnen in einer späteren Abhandlung eingegangen werden. Im Hinblick auf den uns zur Verfügung stehenden Raum wollen wir sie hier nur dem Namen nach anführen. Die Fibrinogenbestimmungen wurden größtenteils refraktometrisch (*Winternitz*) ausgeführt; Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten (*W. Starlinger*) und der Ausfall der Fibrinogenflockung (*W. Starlinger*) dienten als Kontrolle. Der Eiweißgehalt des Serums wurde refraktometrisch gemessen (*Reiß*); die Be-



wertung des Eiweißquotienten erfolgte im Anschlusse an die von *Rohrer* ausgearbeiteten Grundsätze. Der Reststickstoff im Serum wurde nach *Pregl* bestimmt. Den Eiweißgehalt des Harnes berechneten wir nach *Kjeldahl* (Eiweißfällung durch Kochen nach entsprechendem NaCl- und CH_3COOH-Zusatz). Für die Harnstofffraktion wurde das Hypobromitverfahren mit der Apparatur von *Ambard* benutzt.

Als Arbeitshypothese, die auch den von uns gewählten Aufbau des Blut- und Harneiweißbildes erklärt, wird in den folgenden Ausführungen eine Theorie von *Herzfeld* und *Klinger* verwendet. Nach ihr entstehen beim Zerfalle von Zellen zunächst grobdisperse Eiweißteilchen, welche die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Fibrinogens aufweisen. Mit weiterer Ausspaltung dieser Teilchen erlangen sie die Eigenschaften der Globuline, endlich der Albumine. Auf die Details dieser Theorie und ihre kritischen Grenzen können wir hier gleichfalls nicht eingehen; wir wollen uns mit ihr bei einer anderen Gelegenheit auseinandersetzen, da zum Eindringen in das Problem eine Erörterung zahlreicher Fragen nötig ist. — Daß der Harnstoff das quantitativ wichtigste Endprodukt des Eiweißstoffwechsels ist, steht heute (wenigstens bezüglich des Menschen) außer jeder Diskussion.

Zum Verständnis der im folgenden abgeleiteten Gesetze sollen zunächst vier Typen von Blut- bzw. Harneiweißbildern in dem bereits angeführten Sinne aufgestellt werden: der Gesunde, der an Pneumonia crouposa Erkrankte, der Nephrotiker und der Urämiker. Dabei werden, ohne auf Einzelheiten einzugehen, zur Stütze der eigenen Befunde in Schlagworten die entsprechenden Literaturangaben gleichfalls zusammengestellt. Mit Hilfe dieser Bilder wird im Folgenden der Versuch gemacht in die Gesetze der Albuminurien einzudringen.

Wir möchten dabei von vornherein betonen, daß infolge der fließenden Übergänge zwischen den einzelnen Eiweißfraktionen einerseits — so stellt z. B. unseres Erachtens der Begriff Globuline weniger eine chemisch, als eine physikalisch-chemisch definierbare Gruppe von Eiweißkörpern dar — der oft anfechtbaren Technik vieler Autoren andererseits, die in der Literaturübersicht zusammengestellten Zahlen über die Mengen der einzelnen Eiweißkörper vielfach nicht als absolute, sondern nur als relative Werte angesehen werden dürfen. Es läßt sich — wie in folgendem ausführlich gezeigt werden wird — demnach bei bestimmten pathologischen Prozessen eine in einer gewissen Richtung erfolgende gesetzmäßige Verschiebung der einzelnen Eiweißfraktionen untereinander erkennen; andererseits wird man über ihr Maß im Einzelfalle sich nur vorsichtig äußern. Dabei erscheinen uns die Zahlen über das Fibrinogen verläßlicher, als jene über das Verhältnis der Globuline und Albumine zueinander.



II. Blut- und Harneiweißbilder.

1. Der Gesunde.

Charakteristica des normalen Bluteiweißbildes:

a) Fibrinogengehalt des Plasmas: 0,13—0,30 g $^0/_0$ (Mittelwert des Fibringehaltes: 0,27 g $^0/_0$).

b) Eiweißgehalt des Serums: 7—9 $^0/_0$.

c) Globuline sind stets weniger reichlich vorhanden als Albumine. Das Verhältnis schwankt anscheinend zwischen 20—40 : 80—60.

d) Reststickstoff: Mittelwert 27 mg $^0/_0$ im Blute (*Feigl*). Eigene Befunde: im Serum bis 50 mg $^0/_0$.

Charakteristica des normalen Harneiweißbildes:

a) In Harnen von niedrigem spez. Gewicht kein Eiweiß, in hochgestellten Harnen Spuren (*Mörner*).

b) Bei gemischter Kost scheidet der Mann etwa 30 g Harnstoff in 24 Stunden aus (*Hammarsten*).

Tabelle I (Gesunde).

Nr.	Blut: Fibrinogen: Refraktometer Wert g $^0/_0$	Blut: Fibrinogen: S.M.W. Minuten	Blut: Fibrinogen: Flockung	Blut: Gesamt-Eiweiß des Serums g $^0/_0$	Blut: Gl. : Alb.	Blut: R. N. mg $^0/_0$	Harn: Eiweiß	Harn: + U-Fraktion g $^0/_0$	Harn: + U-Ausscheidung in 24 Stund. g
1	0,13	293	±	7,83	10 : 90	50	θ	1,08	15
2	0,24	415	+	8,17	5 : 95	40	θ	1,44	23
3	0,11	295	+	7,46	30 : 70	36	θ	2,29	20,7
4	0,20	780	+	8,19	15 : 85	28	θ	2,58	25,8
5	0,15	510	+	8,37	15 : 85	50	θ	2,89	23.2

Literaturübersicht. Bluteiweißbild.

a) *Fibrinogen:*

Dienst: 0,27—0,47 g $^0/_0$, Mittelwert 0,336. Das Fibrinogen beträgt 4,7 $^0/_0$ des Gesamteiweißes des Plasmas. *Erben:* 0,323 g $^0/_0$ (Mann). *Frisch:* 0,13 bis 0,30 g $^0/_0$. *Krösing:* Fibrinogen N = 30—40 mg $^0/_0$. *Landberg:* (Frau) 0,31 bis 0,445 g $^0/_0$, Mittelwert 0,377 g $^0/_0$. *Lewinski:* (Mann) 0,36—0,48 g %, (Frau) 0,27 bis 0,35. *Nägeli:* 0,9—3,8 Pulfricheinheiten. Mittelwert 2,1 Pulfricheinheiten = 0,45 g % Eiweiß. *Pfeiffer:* (Mann) 0,38 g %. *Whipple:* 0,3—0,6 g %. *Winternitz:* 0,21—0,57 g %, Mittelwert 0,456. *Wu* (1 Fall): 0,222. — Unsere Werte betragen nach der Methode von *Winternitz:* (Mann) 0,13—0,25 g %, (Weib) 0,16—0,30 g %. Nach dem Senkungsmittelwert: 300 Min. Mann, 200 Weib. Die Flockung eines normalen Plasmas wird mit ± bezeichnet.

b) *Fibrin:*

Gram: Mann: 0,20—0,30 g %, Mittelwert 0,27 g %; Frau: 0,21—0,38 g %. Mittelwert 0,29 g %. *Lewinski:* 0,21 g %. *Nasse:* 0,20—0,28 g %. *Pfeiffer:* 0,2324 g %.



c) *Serumeiweiß:*

Alder: 8,02 % (Mittelwert). *Dienst:* 6,56—7,914 g %, Mittelwert 7,17 g % (normale Frau). *Hammarsten:* 7,62 g % (Mittelwert). *Kisch:* 6,5—8,5 g %. *Landois-Rosemann:* 7—8 g % im Plasma. *Landberg:* 6,78—7,22 g % Mittel-7,01 (Frau). *Lewinski:* 7,26 g % im Plasma (Mittel). *Nägeli:* 7,0—9,1 g %. *Reiß:* 7—9 g %. *Veil:* 6,23—7,33 g % (morgens im Bett). *Wu:* 6,50—7,54 g %, Mittel 6,94. *Zangemeister:* 8,45 g % (Frau).

d) *Globuline zu Albuminen:*

Alder: 20—35 : 65—80. *Dienst:* 2,94 : 4,61. *Halliburton:* 3,1 : 4,5. *Hammarsten:* 1 : 1,1511. *Hoffmann*: 28 : 72—35 : 65. *Joachim:* 30 : 70—47 : 53. *Lewinski:* 1 : 1,39—2,13. *Mya* und *Vizeglio:* 2,43 : 5,72. *Nägeli:* von 20 : 80 bis 40 : 60. *Rohrer:* 22 : 78—46 : 54. *Wu:* 2,09 : 4,85 (Mittel).

e) *Reststickstoff:*

Bang: 19—39 mg % im Blute. *Feigl:* 20—35 mg %. *Folin:* 28—30 mg %. Zahlen vor *Folin* nach *Feigl* unzuverlässig. Nach *Feigl* sind in der Norm etwa 50 % des Reststickstoffs durch Harnstoffstickstoff eingenommen.

f) *Harnstofffraktion:*

Feigl[1]): 21,0—34,2 mg % (N = 10—16 mg % im Blute) Mittelwert 27,8 mg % (N = 13,0 mg %).

Bemerkung: Die ausgeführten Werte gelten für den Erwachsenen, der bei gemischter Kost nicht schwer arbeitet. Schon unter physiologischen Verhältnissen bestehen unter Umständen große Schwankungen. So beträgt z. B. der Eiweißgehalt des Serums beim Neugeborenen nur etwas über 5 % (*Zangemeister*, *Nägeli*). In der Gravidität steigt das Fibrinogen, es sinkt der Eiweißgehalt, die Globuline sind reichlicher vorhanden (Literatur bei *Dienst*). Im Senium steigt der R. N. (Literatur bei *Feigl*).

2. Pneumonia crouposa.

Charakteristica des Bluteiweißbildes:

a) Fibrinogen- bzw. Fibringehalt erhöht.
b) Eiweißgehalt des Serums sinkt in schweren Fällen.
c) Das Verhältnis Globuline zu Albuminen ist zugunsten der ersteren verschoben.
d) Reststickstoff kann normal sein, ist bei Fällen mit starker Intoxikation oft erhöht.

Charakteristica des Harneiweißbildes:

a) Febrile Albuminurie in vielen Fällen (*Stortz* 43 %; *Rosenstein* 23 %); sie geht nicht mit der Höhe des Fiebers, sondern mit der Intoxikation parallel (*H. Strauß*).
b) Vermehrte Harnstoffausscheidung, die mit der Schwere der Infektion parallel geht (*F. Wagner*). Die epikritische Harnstoffausschwemmung kann sich anscheinend bis über das 5fache der Norm steigern (*Pribram* und *Robitschek:* 168 g in 24 Stunden).

[1]) Berechnet nach $\overset{+}{U}N$ zu $\overset{+}{U}$ = 28 : 60. Es ist demnach der gesamte N der Fraktion auf Harnstoff bezogen.



Tabelle II [Pneumonie][1]).

Nr.	Blut: Fibrinogen Refraktometer Wert g %	Blut: Fibrinogen S.M.W. Minuten	Blut: Fibrinogen Flokkung	Blut: Gesamt-Eiweiß des Serums g %	Blut: Gl. : Alb.	Blut: R. N. mg %	Harn: Eiweiß	Harn: $\overset{+}{U}$-Fraktion g %	Harn: $\overset{+}{U}$-Ausscheidung in 24 Stund. g.
1	0,45	15	4 +	8,30	70 : 30	—	Spur	1,36	6,8
2	0,79	13	4 +	7,14	50 : 50	—	Spur	1,69	15,2
3	0,62	13	5 +	4,96	60 : 40	96	Spur	1,56	14

Literaturübersicht. Bluteiweißbild.

a) *Fibrinogen:*

Vermehrung erwähnen *Nägeli*, *Landois-Rosemann*. *Krösing* fand in einem Falle 117,6 mg % Fibrinogen N im Plasma. *Reye* fand Erhöhung bei experim. Pneum.

b) *Fibrin:*

Vermehrung beschreiben *Andral* und *Gavarret*, *Berggrün*, *de la Camp*, *Gram*, *Halliburton*, *Lakschewitz*, *Langstein* und *Mayer*, *Nägeli*, *Pfeiffer*.

c) *Serumeiweiß:*

Nach *Achard*, *Touraine* und *St. Girous* deutliches Sinken bis zur Entfieberung. Zu dieser Zeit tiefster Stand. Nun rascher Anstieg auf übernormale Werte. Ähnlich *Reiß*. In leichten Fällen nur geringe Eiweißverminderung. *Landois-Rosemann* erwähnen Eiweißvermehrung bei fast allen Infektionen, nach *Nägeli* dagegen sinkt bei Infektionen der Eiweißwert.

d) *Globuline zu Albuminen:*

Halliburton, *Langstein* und *Mayer*, *Mya* und *Vizelio*, *Reye* fanden eine Verschiebung zugunsten der Globuline. *Müller* bestreitet die Gesetzmässigkeit des Befundes.

e) *R. N.:*

Cohn: 7 Fälle 35 mg %, 14 Fälle 45 mg %, 34 Fälle über 45 mg %.

f) *Harnstoff-Fraktion:*

Erhöhung in vielen Fällen (aber nicht konstant) fanden: *Falta*, *Jaksch*, *Michaud*, *Nobécourt*, *Meillet* und *Bidaut*, *Wagner*. Nach diesem Autor sinkt der Harnstoffgehalt rapid nach der Krise.

Harneiweißbild.

a) *Albumen:*

Nach *de la Camp* meist geringe Albuminurie, die nach *Cohn* nicht parallel der R.-N.-Erhöhung geht. *Wagner* betont, daß sie mit gleichzeitiger sehr starker Harnstoffausscheidung einhergeht.

b) *Harnstoff-Fraktion:*

Epikritische vermehrte Harnstoffausschwemmung: *Aufrecht*, *de la Camp*, *Huppert*, *Pribram* und *Robitschek*, *Naunyn:* 1. Fall: am 10. Fiebertag 10,7 $\overset{+}{U}$ ausgesch., 11. Fiebertag (Temperatur beginnt zu sinken) 45,4 $\overset{+}{U}$, 12. Tag (weiterer Temperaturrückgang) 91,9 g $\overset{+}{U}$. 2. Fall: 12. Tag (Beginn des Fieberabfalles) 54,5 g $\overset{+}{U}$, 14. Tag (normale Temp.) 90,4 g $\overset{+}{U}$. Nach *Wagner* geht in

[1]) Die Fälle sind auf der Höhe des Fiebers untersucht, weshalb die erst zur Zeit der Krise auftretende Harnstoffausscheidung in der Tabelle fehlt.

der Fieberperiode die Harnstoffausscheidung parallel mit der Harnstoffvermehrung im Blute. Nach *Richter* überdauert der vermehrte Eiweißzerfall und mit ihm die vermehrte N-Ausscheidung die Krise.

Bemerkung: Die angeführten Regeln des Blut- und Harneiweißbildes gelten nicht für die Fälle mit weitgehender Schädigung der Leber. Bei ihnen ist der Fibrinogengehalt des Plasmas gegenüber den Fällen ohne Leberschädigung stark herabgesetzt. Die eigenen Fälle sind auf der Höhe des Fiebers untersucht, weshalb die Harnstoffausschwemmung noch nicht zutage tritt.

3. Nephrose.

Charakteristica des *Bluteiweißbildes:*

a) *Fibrinogen* bis zum 5fachen des normalen Mittelwertes vermehrt.

b) *Serumeiweiß:* mindestens in den späteren Stadien der Krankheit vermindert („Hydrämie").

c) das Verhältnis *Globuline zu Albuminen* ist zugunsten der ersteren verschoben.

d) *Reststickstoff* normal, nur bei stärkerer Oligurie bzw. Anurie Erhöhung.

Charakteristica des *Harneiweißbildes:*

a) *Albuminurien* von dem höchsten bekannten Ausmaß. Die Menge des Harneiweißes kann gelegentlich jene des Serumeiweißes übertreffen (*Volhard*).

b) *Harnstoffausscheidung* über die Norm gesteigert.

Beispiel:

V.: Chron. Nephrose bei kavernöser Lungenphthise. 1. Bef. 1. XII. 21: Blutfibrinogen 0,8 g %, Serumeiweiß 6,38 g %, Eßbach Harn 5 ‰.

14. XII. 21: Blut Fgen. 0,67 g %, Serumeiweiß 6,47 g %, Harneiweiß (Kjeldahl) 2,16 g %.

6. I. 22[1]): 8^h vm. Blut Fgen. 0,95 g %, Serumeiweiß 5,82 g %, Harneiweiß 0,74 g %. 12^h vm. Fg. 1,0 g %, Serumeiweiß 6,85 g %, Harneiw. 3,06 g %.

4. II. 22: Blut Fgen. 0,88 g %, Serumeiweiß 5,61 g %. R.N. 61 mg %, Harn: Eiweiß 1,27 g %, $\overset{+}{U}$ 1,59 g %.

18. V. 22: Blut Fgen. 1,19 g %, Serumeiweiß 6,10 g %, Globulin: Albumin = 80 : 20, R.-N. 44 mg %, Harn: Eiweiß 1,785 g %, Harnstoff 2,106 g %, NH_3 0,105 g %, Chloride 1,1 g % (Tagesharnmenge unbekannt).

Literaturübersicht. Bluteiweißbild.

a) *Fibrinogen:*

Vermehrt: *Kollert*, *Kollert* und *Starlinger:* 1,0, 0,98, 0,63, 0,89, 0,83, 0,79 g % im Plasma. *Dienst* glaubt, daß vielleicht die Fibrinogenvermehrung aus der „Schwangerschaftsniere" die „Schwangerschaftsnephritis" mache. Er fand bei letzterer 0,443—0,88 (als Mittel 0,623 g %) Fibrinogen. Dieses machte 11,85 % des Gesamteiweißes aus.

[1]) Die Versuche vom 6. I. 22 sind bereits in der vorläufigen Mitteilung enthalten.



b) *Fibrin:*

Bei „parenchymatöser Nephritis" vermehrt: *Bequerel* und *Rodier*, *Erben*, *Popp*, *Schmidt*.

c) *Serumeiweiß:*

Verminderung des Trockenrückstandes fanden: *Bequerel* und *Rodier*, *Erben*, *Popp*, *Schmidt*. — *Bartels*, *Munk* betonen, daß Hypalbumose nicht der Ausdruck einer Hydrämie sei. Nach *Askanazy* hängen die stärksten Hydrämien mit den stärksten Albuminurien zusammen. Nach *Volhard* zuerst (auch bei stärksten Ödemen) erhöhte Konzentration des Blutes, dann zunehmende Hypalbumose, die auf die langdauernden Verluste an nativem Eiweiß zurückzuführen ist. Ähnlich *Nonnenbruch*. *Dienst* bei Schwangerschaftsnephrose 4,828–6,34 g % Eiweiß. Mittelwert 5,25 g %. *Kollert* und *Starlinger:* 5,8, 4,79, 5,01, 5,25, 4,5 6,7 g %. *Kisch:* 5,9, 4,8, 5,2 g %.

d) *Globuline zu Albuminen:*

Globulinvermehrung *Erben* (parench. Nephr.). *Ebstein*, *Munk* (Nephrose). Nach diesem Autor ist auch das Verhältnis Euglobuline : Pseudoglobulinen zugunsten der ersteren verschoben. *Volhard* fand gelegentlich Viscositätssteigerung im Serum. (Nach *Nägeli* ist gleich Globulinvermehrung.) *Dienst:* (eine Schwangerschaftsnephrose) Globulin : Albumin = 1,32 : 3,41.

e) *Reststickstoff:*

Lichtwitz: normal oder nur wenig erhöht. *Volhard:* nie stark erhöht. 80 mg % schon selten. 100 mg % nur ante mortem oder bei Anurie (Sublimatnephrose!). *Dienst* (Schwangerschaftsnephrose): 23—71 mg %.

Harneiweißbild:

a) *Albumen:*

Bartels fand tägl. Eiweißverluste von 15–17 g. *Karvonen* erwähnt einen Fall („syphilitische Nephritis") mit 110 g tägl. Eiweißausscheidung. *Volhard* sah Albuminurien bis 50 ‰, ebenso *F. Müller*. Die Verteilung Globuline zu Albuminen im Blut und Harn ist verschieden (*Hoffmann*, *Groß*), noch relativ am meisten Globuline bei Amyloidose (*Edletsen*, *Senator*). Sowohl Globuline wie Albumine des Harnes stammen nach *Erben* aus dem Blute (Präcipitationsmethode). Auch starke Albuminurien gehen ohne Retention von Harnstoff im Blute einher (*Bang*).

b) *Harnstofffraktion:*

Nach *Volhard* ist die prozentuelle N-Ausscheidung auffällig über die Norm gesteigert. Der N-Gehalt des Harnes kann (nach Ausfällung des Eiweißes!) bis 3 % steigen. *F. Müller* betont, daß die Fähigkeit der Niere einen stickstoffreichen Harn zu bereiten intakt sei.

4. Urämie.

(Nephritis chronica tertii stadii ohne nephrotischen Einschlag. Chronische stille Urämie.)

Charakteristica des Bluteiweißbildes:

a) *Fibrinogengehalt:* Wenig untersucht. Wahrscheinlich normal oder nur mäßig erhöht.
b) *Eiweißgehalt des Serums:* normal.
c) Verhältnis der *Globuline zu den Albuminen* entweder im Sinne der Verminderung verschoben oder annähernd normal.
d) *Reststickstoff* stark erhöht.



Charakteristica des Harneiweißbildes:

a) *Albuminurie* nur gering.

b) *Harnstoffausscheidung* gestört.

Eigene Befunde konnten aus Mangel an reinen Fällen nicht erhoben werden.

Literaturübersicht. Bluteiweißbild.

a) *Fibrinogen:*

Krösing sah bei einem Urämiefall einer postscarlatinösen Nephritis 53,4 mg % Fibrinogen N. *Th. Pfeiffer* fand bei Urämie normale Fibrinwerte (Gerinnungsfähigkeit des Blutes verzögert! *Volhard*).

b) *Eiweißgehalt des Serums:*

Kisch (1 Fall) 6,9 g %. *Reiss* normal, leichte Verminderung anscheinend in Fällen mit etwas erheblicherer Albuminurie.

c) Das Verhältnis *Albumine zu Globulinen* annähernd normal (*Erben*, *Csatáry*). *Lange* fand eine hochgradige (scheinbare?) Verminderung der Globuline zugunsten der Albumine.

d) *Reststickstoff* nach *Feigl* bis 600 mg % im Plasma. Bis 90 % des R.-N. kann durch Harnstoff gebildet werden. Nach *Strauß* sind bei Urämie R.-N.-Werte über 120 mg %. Nach *Marshall* und *Davis* kommen Harnstoffwerte bis 700 mg % vor.

Harneiweißbild.

a) *Eiweiß* nur in geringen Mengen. Es fehlt manchmal in dem nach der Nachtruhe entleerten Urin ganz, während es im Tagesharn auftritt und nach Muskelarbeit und Aufregungen sich verstärkt (*P. F. Richter*).

b) *Harnstoff-Fraktion.* Urämie kann bereits auftreten, wenn auch die Harnstoffkonzentration bis 1 % betragen hat. Auf N-Zulage verzögerte Ausscheidung (*Volhard*). Ähnliches *Richter* u. a.

III. Vergleichende Besprechung der aufgestellten Bilder.

Wenn unsere aus der Literatur geschöpfte Anschauung richtig ist, daß beim Zerfalle von Körpereiweiß Teilchen entstehen, die zuerst großenteils die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Fibrinogens, dann die der Globuline, endlich die der Albumine bekommen und schließlich vorwiegend in Harnstoff umgewandelt werden, so liefert die gleichzeitige Betrachtung der genannten vier Abbaustufen gewissermaßen einen Querschnitt durch diesen Prozeß. Es bleibt dabei ganz außerhalb des Rahmens der Besprechung, wo im Körper der vermutete Eiweißabbau statthat. Es kommt diesbezüglich das Blut — was wenig wahrscheinlich ist — und die Gewebsflüssigkeit — was uns wahrscheinlicher dünkt — in Betracht. Das Blut ist dann, großenteils wenigstens, nur ein Bild für die in den Geweben sich abspielenden Vorgänge. Wir werden später auf die ersten Schritte hinweisen, den bereits geschilderten Bildern noch ein „Gewebseiweißbild“ anzureihen, um auch von dieser Seite her einen näheren Einblick in den Eiweißabbau zu erlangen.

An und für sich gibt die gleichzeitige Betrachtung der genannten Eiweißfraktionen noch keine klare Einsicht in die Stärke der Eiweißmauserung. Es liegen dabei ähnliche Verhältnisse vor, wie sie *Eppinger* für die Blutmauserung dargelegt hat: eine morphologische Betrachtung des Erythrocytenbildes allein gibt noch keinen Hinweis auf die Intensität des Zellunterganges. Vergleicht man aber die Stärke der Ausscheidung der Derivate des Blutfarbstoffes im Harn und Stuhl mit dem jeweiligen morphologischen Blutbilde, so kommt man zu einer tieferen Einsicht in die Raschheit des Zerfalles der roten Blutzellen.

In ähnlicher Weise glauben wir auf einen gegen die Norm beschleunigten Abbau von Körpereiweiß schließen zu dürfen, wenn wir bei einem Menschen vermehrtes Fibrinogen im Blute und vermehrte Harnstoffausscheidung im Harne antreffen. Der erste Befund sagt nach unserer oben entwickelten Anschauung, daß mehr lebendes Protoplasma in grobe Eiweißbruchstücke zerfällt und daß diese teilweise in die Blutbahn ausgeschwemmt werden. Die vermehrte Harnstoffausscheidung weist dann darauf hin, daß auch mehr derartige Bruchstücke des Zellprotoplasmas in ihre letzten Abbaustufen gespalten werden, ganz gleichgültig, auf welchem chemischen Wege die Bildung dieser Endprodukte erfolgt. Es braucht dabei wohl kaum betont zu werden, daß die Harnstoffausscheidung im Harne eine sehr komplexe Größe ist, die sich zusammensetzt aus der Menge der Eiweißzufuhr durch die Nahrung, aus der Größe des Eiweißzerfalles im Körper, aus der Retention von Harnstoff in den Geweben oder der Ausschwemmung aus ihnen, aus der Fähigkeit der Niere Harnstoff auszuscheiden und anderem. Auch ist die Bedeutung der Konzentration des Harnstoffes in einer Einzelportion und die in 24 Stunden ausgeschiedene Menge wohl auseinanderzuhalten.

Die genannten Charakteristica, nämlich gegen die Form *vermehrter Fibrinogengehalt des Plasmas und gesteigerte Harnstoffausscheidung im Urin* finden wir bei zweien der von uns aufgestellten Bilder: bei der Pneumonie und bei der Nephrose. Tatsächlich ergeben sowohl die Stoffwechselversuche[1]), die N-Ein- und Ausfuhr bestimmen, als auch die klinische Erfahrung, die sehr oft eine exzessive Abmagerung der Kranken im Verlaufe der genannten Prozesse feststellt, daß während ihres Bestandes ein gesteigerter Zerfall von Körpereiweiß erfolgt. In der Literatur ist seit *Vogel* (1854) bekannt, daß bei Pneumonien häufig mehr Eiweiß zugrunde geht als im Hungerzustande.

Das Bluteiweißbild bei Pneumonie und Nephrose hat noch ein zweites charakteristisches Merkmal: die *Vermehrung der Globuline im*

[1]) Siehe bezüglich der „parenchymatösen Nephritiden" bei *Askoli:* Vorlesungen über Urämie, Tabelle 1.

Verhältnis zu den Albuminen. Sie ist nach verschiedenen Methoden von so zahlreichen Autoren festgestellt worden, daß an ihrem Vorhandensein kein Zweifel bestehen kann. Auch in unseren Beobachtungen ist der Unterschied deutlich. So wurden z. B. beim zweiten normalen Fall 5%, bei der ersten Pneumonie aber 70%, der Nephrose 80% Globuline gefunden. Über ihr Ausmaß im Einzelfalle muß man, wie bereits erwähnt, sich allerdings im Hinblick auf die Unsicherheit der Methodik sehr zurückhaltend äußern. Für die uns hier beschäftigenden Grundfragen sind diesbezügliche absolute Zahlen jedoch wenig bedeutungsvoll.

Da die Globulinteilchen — nach den physikalischen Eigenschaften, die sie besitzen, beurteilt — im Blut zu größeren Komplexen vereinigt zu sein scheinen als die Albumine, verleihen sie, falls sie vermehrt auftreten, dem Serum eine erhöhte Viscosität. So erklärt sich dieser von *Volhard* mehrfach bei Nephrosen erhobene Befund. Dabei muß man noch bedenken, daß bei dieser Krankheit häufig der Eiweißgehalt des Serums vermindert ist und daß dieses Sinken eine Herabsetzung der inneren Reibung bedingt (vgl. die Tabellen von *Nägeli*). Wenn trotz der Verminderung des Eiweißes ein solches Serum sogar eine erhöhte Viscosität aufweist, darf daher angenommen werden, daß zu dieser Zeit die relative Zunahme der Globuline eine sehr beträchtliche ist.

Allgemein ausgedrückt, finden wir demnach *im Blutplasma bei Pneumonie und Nephrose eine Verschiebung der einzelnen Dispersitätsphasen des Eiweißes in dem Sinne, daß die großen Teilchen im Verhältnis zu den fein verteilten gegenüber der Norm bedeutend reichlicher vorhanden sind.*

Nach dieser Feststellung genügt es nicht mehr, falls wir in einem Plasma eine vermehrte Eiweißmenge vorfinden, ähnlich wie dies *Volhard* für das erste Stadium der Nephrose angibt, einfach von einer Eindickung der Blutflüssigkeit (hinsichtlich des Verhältnisses Eiweißkörper zu Wasser) zu sprechen, sondern wir müssen uns von nun ab stets fragen, ob ein solcher Befund auf einer gleichmäßigen Zunahme *aller* genannten Eiweißkörper zurückzuführen ist, oder etwa durch das Vordrängen *einer* Fraktion entsteht. Im ersten Falle kann es sich um ein Abströmen von Wasser, um eine echte Eindickung handeln, im zweiten Falle ist die Eiweißzunahme der Ausdruck einer Veränderung im Eiweißstoffwechsel. Häufig treten Verschiebungen des Wasserrgehaltes und Veränderungen des Eiweißstoffwechsels nebeneinander auf und bedingen, da sie nicht stets im gleichen Sinne und derselben Stärke erfolgen, mannigfache Variationen im Aufbau des Bluteiweißbildes.

Trotzdem einzelne der hier zusammengestellten Befunde wiederholt von sehr verschiedenen Autoren erhoben wurden, hat die eben

dargelegte Verschiebung der Dispersitätsphasen in der Literatur unseres Wissens keine systematische Bearbeitung erfahren. *Nägeli*, der die Verhältnisse bei den verschiedensten Krankheiten studiert hat, hat sich bisher auf ihre Registrierung beschränkt. *Munk* kam für die Nephrose zur Ansicht, daß es sich bei dieser Krankheit um eine pathologische Veränderung der dispersen Phase des Serums handle, dedingt durch eine Quellung der Kolloide.

Ein eingehenderes Verständnis der verschiedenen Eiweißblutbilder ist aber erst möglich, wenn wir gleichzeitig die Verhältnisse der Ausscheidung der Endprodukte des Eiweißstoffwechsels im Harn betrachten. Viel Mühe ist schon auf das Studium der *Gesetze der Beziehungen zwischen Blut und Harn* angewandt worden, seit man erkannt hat, daß ihre Zusammensetzung sich gegenseitig beeinflusse. Von unserem Standpunkte aus müssen wir erklären, daß die Mehrzahl der angestellten Untersuchungen, auch wenn sie nach den jeweils besten Methoden und mit allen Kautelen durchgeführt worden waren, meist schon dadurch zu weitgehender Fruchtlosigkeit in der Auswirkung der Ergebnisse verurteilt waren, daß die Fragestellungen durchweg zu eng gefaßt waren, da die Autoren nicht eine große Zahl von Eiweißabbaustufen gleichzeitig berücksichtigten, sondern bereits Korrelationen zwischen einzelnen suchten. Nach dem heutigen Stand der Eiweißchemie ist es auch heute noch vollkommen unmöglich, die Reihen der Abbaustufen des Eiweißes exakt in ihre Einzelindividuen zu zerlegen und deren Mengen zu bestimmen. Die Benützung der physikalisch-chemischen Eigenschaften einzelner Gruppen scheint uns aber einen vorläufigen Weg zu geben, diese Schwierigkeit etwas zu umgehen und wenigstens die gröbsten Abweichungen von der Norm zu erkennen. Es sei gestattet, für die oben erwähnte, in unserem Sinne zu enge Fragestellung ein Beispiel anzuführen: Solange man geglaubt hatte, daß der Eiweißquotient, d. h. das Verhältnis der Albumine zu den Globulinen, im Blut und Harn in engen mathematischen Beziehungen miteinander stehe, hat sich eine große Anzahl von Forschern mit dieser Fragestellung befaßt. Von dem Augenblicke aber an, als sich herausstellte, daß der erwähnte Eiweißaufbau in Blut und Harn nicht identisch ist, erschien unseres Wissens keine Arbeit[1]) mehr über dieses Thema. Und doch ergibt die Überlegung, daß das Eiweiß des Harnes aus dem Blute stamme, daß dieses letztere in seiner Zusammensetzung durch das Auftreten einer Albuminurie tiefgreifend beeinflußt werden müsse. Ja, unserer Anschauung nach bietet gerade der Befund, daß die Eiweißkörper

[1]) Der Aufsatz von *Mandelbaum* (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **130**) gehört nur teilweise hierher.



des Blutes nicht gleichmäßig in den Harn gelangen, eine wichtige Möglichkeit, dem Wesen der Albuminurie näherzutreten.

Betrachten wir zu diesem Zwecke die vier von uns aufgestellten *Stoffwechseltypen vom Standpunkte der Albuminurie!* Bezüglich des Gesunden haben *Posner* sowie *Mörner* nachgewiesen, daß man nur dann einen vollkommen eiweißfreien Harn ausscheidet, wenn dieser von niedrigem spezifischen Gewichte ist. Nimmt die Konzentration zu, so kommt es zu „physiologischer Albuminurie“. *Korányi* weist darauf hin, daß eine solche Albuminurie bei hochgestelltem Harne sogar bisweilen zur irrtümlichen Annahme eines pathologischen Nierenprozesses führen könne, daß sie aber sofort verschwindet, wenn die Wasserzufuhr erhöht wird. Wir glauben nicht auf großen Widerspruch rechnen zu müssen, wenn wir annehmen, daß ein solcher Harn (abgesehen z. B. von der uns hier nicht beschäftigenden NaCl-Menge) auch den $\overset{+}{U}$ in höherer Konzentration aufweist. Im Hinblick auf spätere Überlegungen möchten wir daher für die physiologische Albuminurie den Satz aufstellen: *Steigt beim gesunden Menschen die Konzentration des* $\overset{+}{U}$ *im Harne, so wächst auch die Wahrscheinlichkeit einer physiologischen Albuminurie.*

Ähnliches dürfte auch bezüglich der Albuminurien bei Urämie gelten. Wenigstens hebt *P. F. Richter* hervor, daß dabei in der Ruhe häufig kein Eiweiß ausgeschieden wird, wohl aber nach Körperbewegung. Daß eine solche unter krankhaften Bedingungen zu vermehrter Harnstoffausscheidung Anlaß gibt, scheint ziemlich sicher zu sein; speziell über die Verhältnisse bei der Urämie sind uns allerdings keine Untersuchungen bekannt, auch wird die Beantwortung der Frage hier noch dadurch erschwert, daß bei diesem Leiden die Harnstoffausscheidung verzögert erfolgt. Beim vollkommen Gesunden führt mäßige Körperbewegung nicht zu vermehrtem Eiweißabbau, nach starken Anstrengungen aber erhöht sich der Eiweißgehalt des Serums (*Böhme*), der R.-N kann über 20% gegen den Ruhewert steigen. Auch ändert sich seine Zusammensetzung; während er früher 50% $\overset{+}{U}$-N enthalten hatte, steigt dieser nun bis 80%. Die Konzentration des Harnes erhöht sich, etwa 25% der Menschen scheiden Eiweiß aus (*Albu*, *Rumpel* und *Feigl*). Zur Vermeidung von Mißverständnissen wollen wir noch betonen, daß wir bei der folgenden Besprechung alle Urämien mit, wenn auch nur zeitweiser, höhergradiger Eiweißabscheidung ausschließen, da es sich hier um die Aufstellung von Typen handelt. — Gehen wir zu den Pneumonien über, so finden wir, wenigstens in einer bestimmten Periode der Erkrankung, Harnstoffausscheidungen, die weit das physiologische Maß

übersteigen. Die Stärke der Eiweißausscheidung ist größer als unter normalen Verhältnissen, es kommt zu „febrilen“ Albuminurie. Auf die Frage, ob wir diese auf eine Schädigung der Niere zurückführen müssen, kommen wir noch später zurück. — Im Gegensatze zum Gesunden und zur Pneumonie steht die Funktion der Niere bei der Nephrose. Wenn wir dafür eine Formel prägen sollen, können wir sagen: Die Niere ist in hohem Grade eiweißdurchlässig. Daß es sich dabei nicht etwa um eine einfache Filtration von Eiweiß drehen kann, geht schon daraus hervor, daß, wie namentlich *Lichtwitz* hervorhebt, Kristalloide mit kleinem Molekulargewicht von der Niere zurückgehalten werden, während diese die großen Eiweißmoleküle durchläßt. Wir stehen vielmehr auf dem Standpunkte, daß gewisse Teile der Niere in *dem* Sinne anders arbeiten, als diese auf Reize, die physiologischerweise — ähnlich wie wir oben schon gesprochen — nur von einer minimalen Albuminurie gefolgt werden, bereits mit einer massiven Eiweißausscheidung anspricht. Erinnern wir uns an dieser Stelle noch der Tatsache, daß bei der Nephrose der Harnstoff in exzessiver Konzentration (bis $3\,^0/_0$) ausgeschieden wird.

Die klinische Untersuchung zeigt nun, daß die Intensität der Albuminurien bei den genannten Prozessen im Einzelfall häufig in kurzen Zeiträumen schwankt. Welche Umstände bestimmen nun jeweils ihre Stärke? Um uns darüber klar zu werden, müssen wir zunächst über die *Bedeutung des Auftretens von Eiweiß im Harn* Rechenschaft geben.

Bekanntlich denken wir alle beim Befunde einer Albuminurie fast ausschließlich an das Vorhandensein eines Nierenprozesses. Diese Verbindung der beiden Begriffe wird vielfach als so fest angesehen, daß im praktischen Leben ohne Albuminurie die Annahme des Bestandes eines Nierenleidens von vielen Ärzten abgelehnt wird und andererseits, noch häufiger, mit dem Auftreten einer Albuminurie renaler Natur auch die Diagnose einer Nierenerkrankung für gesichert gehalten wird. Das die erste Anschauung unrichtig ist, lehrt die Erfahrung, wonach gelegentlich Urämien bei Kranken auftreten, bei welchen der Harn kurz *vor* dem Ausbruch der akuten Erscheinungen eiweißfrei gefunden worden war. Die Gesetze, nach denen *während* des Bestandes einer Urämie die Menge der Albuminurie schwankt, haben wir schon erwähnt. Im Verlaufe des Weltkrieges hat weiter *His* nachdrücklich auf den Bestand akuter analbuminurischer Nephritiden hingewiesen. Wir können daher den Satz präzisieren: *Es kann eine Nierenentzündung ohne gleichzeitige Albuminurie bestehen.* Auch die weitverbreitete Anschauung, daß renale Albuminurie eine Nierenschädigung bedeuten müsse, hält bei näherem Zusehen der Kritik nicht stand. So ist von diesem Standpunkt aus die Feststellung





Mörners schon schwer verständlich, nach der ein gesunder Mensch einen vollkommen eiweißfreien Harn hat, wenn dieser diluiert ist, aber Eiweiß in Spuren ausscheidet, wenn er konzentriert. Soll etwa jeder dichtere Harn bereits ein Hinweis auf eine leichte Nierenschädigung sein? Im Anschluß an die Entdeckung der physiologischen Albuminurie hat sich eine Reihe von Autoren bemüht aus vorwiegend quantitativen Gesichtspunkten heraus die Grenzen zwischen physiologischen und pathologischen Albuminurien festzustellen. Die Versuche sind alle gescheitert. Das Auftreten von oft reichlichem Eiweiß nach kalten Bädern, üppigen Mahlzeiten, Thoraxkompression usw. konnte nichc als Zeichen einer Nierenerkrankung gedeutet werden und war andererseits auch kaum als „physiologisch“ zu werten. Die größten Schwierigkeiten aber bedeutete und bedeutet bis heute die Erklärung der sogenannten orthotischen Albuminurie. Während einzelne Autoren (z. B. *Stejskal*) im histologischen Bilde der Nieren solcher Kranker einzelne nephritische Herdchen fanden und auf deren Bestand großes Gewicht legten, wurde von anderer, und zwar der überwiegenden Seite ein rein funktioneller Vorgang, der zur Eiweißausscheidung führt, angenommen. *Pollitzer* unterscheidet einen läsionellen Typus der orthostatischen Albuminurie von einem nicht läsionellen. Wir glauben, daß diese wenigen Andeutungen genügen, um erneut zu zeigen, daß *nicht jede Eiweißausscheidung im Harn eine schwerere Nierenveränderung beweise*.

Unsere eigenen Untersuchungen über die Entstehungsbedingungen der Albuminurie gingen von einer Beobachtung am Krankenbette aus, die eine gewisse Ähnlichkeit mit der zyklischen Albuminurie der Jugendlichen hat. Wir sahen bei einem Nephrotiker innerhalb weniger Stunden einen gewaltigen Wechsel der Albuminurie, je nachdem er vorher in Ruhe oder Bewegung gewesen war, nüchtern blieb oder reichlich gegessen hatte. Im subjektiven Befinden und bei der übrigen objektiven somatischen Untersuchung ergab sich aber zwischen den verschiedenen Perioden der Eiweißausscheidung kein Unterschied. Wir legten uns daher die Frage vor: Beeinflussen die verschiedenen genannten Umstände die Funktion der Niere, oder ist etwa die wechselnde Nierenarbeit nur der äußere Ausdruck eines verschieden stark auf sie einwirkenden extrarenalen Faktors? Die erste Anschauung ist bekanntlich die heute allein gültige. Nimmt bei einem Nephritiker die Menge des Harneiweißes zu, so denkt man ceteris paribus an eine Verschlechterung des Zustandes der Nieren; sinkt die Albuminurie, so wird eine Besserung diagnostiziert. Auch die orthotische Albuminurie wird, wie erwähnt, mit Störungen in der Funktion des Organes in Zusammenhang gebracht, wie sie etwa durch Stauung in der Vena renalis entstehen sollen. Alle diese Erklärungsversuche

haben aber bis heute zu keiner befriedigenden, alle Erscheinungen umfassenden Deutung des Wesens der Albuminurie geführt. Wir stellten uns daher auf den anderen Standpunkt und legten uns, ohne zunächst auf den Zustand der Niere selbst Rücksicht zu nehmen, die Frage vor: *Kann der Wechsel der Stärke einer Albuminurie bei ein und demselben Kranken nicht der Ausdruck des wechselnden Angebotes irgendeines Stoffes an diese Niere sein?*[1])

Betrachten wir — zunächst ohne Hinblick auf die Albuminurie — die Ausscheidungsgesetze der Niere, so finden wir dabei immer wieder die Regel, daß, unter sonst gleichbleibenden Umständen, das variierende Angebot eines Stoffes zu einem Wechsel seiner Ausscheidungsgröße führt. Es sei als Beispiel nur an die Glykosurie im Anschluß an alimentäre Hyperglykämie erinnert. *Ambard* und seine Mitarbeiter unterscheiden hinsichtlich der Gesetze, nach denen die Entfernung eines im Blute kreisenden Stoffes durch die Nieren erfolgt (abgesehen von der „Elimination par effraction"), zwei Reihen von Stoffen. Die Glieder der ersten diffundieren einfach durch die Nieren, so daß Blut und Harn jederzeit die gleiche Konzentration des betreffenden Stoffes aufweisen. Hierher sollen gehören: Äthyl-, Methyl-, Propylalkohol, Aceton, Äthylacetat. Die zweite, weitaus größere Gruppe von Körpern aber wird durch die Niere sezerniert: Es handelt sich um einen biologischen Vorgang. Auch hier steigt im allgemeinen mit dem Angebot die Ausfuhr, aber diese letztere hat einen Grenzwert, über den hinaus die Niere nicht arbeiten kann („Concentration maxima").

Betrachten wir von diesem Standpunkte aus das Problem der wechselnden Albuminurie, so ist, da die Identität der Harn und Bluteiweißkörper feststeht (*Erben*), anzunehmen, daß die Eiweißkörper des Blutes auf die Albuminurie einen Einfluß nehmen. Um eine einfache Diffusion bei geschädigter Niere dürfte es sich nach dem bereits erwähnten, gegen eine solche Auffassung gerichteten, vollberechtigten Eiwand von *Lichtwitz* nicht handeln. Wir kamen daher zu der Hypothese, daß die Nierenzellen, durch die das Eiweiß durchgeht, unter dem Einflusse einer wechselnden Zusammensetzung der Bluteiweißkörper verschieden arbeiten, d. h. verschiedene Mengen Eiweiß durchlassen. Soll diese Auffassung haltbar sein, so muß im Einzelfall die Menge der Eiweißkörper des Blutes sich in irgendeiner

[1]) Vom historischen Standpunkte betrachtet ist diese Fragestellung sehr alt: eine humorale Theorie der Albuminurie wurde z. B. von *Elliotson* (1830), *Graves* (1831) aufgestellt, durch *Bright* aber vollkommen zurückgedrängt. In neuester Zeit überlegte *Abderhalden*, ob die Albuminurie nicht einfach die Folge einer Hyperproteinplasmie sei — was unserer Ansicht nach unrichtig ist — oder etwa mit einer „Heteroproteinplasmie" zusammenhänge.

20*

Weise ändern, wenn der betreffende Kranke mehr oder weniger Albumen ausscheidet. Es ergab sich damit die Frage, ob und wie eine solche Veränderung festzustellen wäre.

Einen Anhaltspunkt für die Richtung, in der sich eine derartige Untersuchung zweckmäßig bewegen konnte, schien uns das Verhalten der Albuminurie bei Nephrose zu geben. Da bei dieser Krankheit die höchsten bekannten Eiweißmengen ausgeschieden werden, mußte die Blutveränderung — wenn eine solche mit Albuminurie in Zusammenhang steht — ebenfalls die höchsten Grade erreichen. Betrachten wir nun das Serum bei Nephrosen hinsichtlich der Eiweißkörper, so finden wir in der Literatur zwei Charakteristica angegeben: a) es besteht Hypalbuminose, b) die Globuline sind im Verhältnis zu den Albuminen vermehrt. Weiter ist das Serum milchig getrübt. eine Beschaffenheit, die auf das Vorhandensein großer Molekularkomplexe zurückgeführt wird. Nach *Bernert* sollen diese aus einer Globulin-Lipoidverbindung bestehen. Wir gewannen aus diesen Befunden den Eindruck, es sei für diese Sera vor allem eigentümlich. daß in der Blutflüssigkeit bei Nephrosen die grobdispersen Eiweißkörper vermehrt seien und legten uns daher die Frage vor, wie sich die gröbstdisperse Eiweißfraktion des *Plasmas*, das Fibrinogen, bei der Nephrose verhalte. Zu unserer Überraschung fanden wir bei ihm eine grobe Abweichung von der Norm, die in ausgesprochenen Fällen Steigerungen bis über das Fünffache des Wertes bei Gesunden betragen kann. Die Ergebnisse bei den ersten sechs diesbezüglich beobachteten Fällen haben wir bereits in unseren vorläufigen kurzen Mitteilungen niedergelegt und sie hier nochmals bei der Besprechung des Bluteiweißbildes der Nephrose kurz vermerkt. Außerdem konnten wir noch drei hierher gehörige Kranke untersuchen. Die Einzelheiten ihrer Eiweißbilder sind aus Tabelle S. 312 unter Nr. 7, 14, 16 ersichtlich.

Es zeigt sich also auch bei diesen Fällen das prinzipiell gleiche Verhalten wie bei den früheren und wir dürfen, gestützt auf unsere Befunde und die zwar zerstreuten und nicht systematischen Ergebnisse in der Literatur, den Satz aufstellen: *Bei jener Nierenkrankheit, die zu den höchsten bekannten Albuminurien führt, der Nephrose, findet sich im Blutplasma eine starke Zunahme der grobdispersen Eiweißkörper.*

Wir wollen hier nur kurz andeuten, daß in dieser enormen Vermehrung des Fibrinogens im Plasma anscheinend eine der charakteristischsten Eigenschaften der Nephrosen zu sehen ist. In den folgenden Ausführungen wird nur über *eine* Seite dieses Problemes, die Beziehung zur Eiweißausscheidung, besprochen. Es gelang uns aber bereits mehrfache Befunde zu erheben, die dahin deuten, daß

dieses Symptom auch in andere Erscheinungen des heute noch so wenig durchsichtigen Leidens Einblick gewähren dürfte.

Ehe wir uns der Frage zuwenden, ob dieses abnorme Bluteiweißbild überhaupt die *Ursache* der Albuminurie sein kann, sei es gestattet, die in gewissem Sinne entgegengesetzte Fragestellung zu erörtern und zu erwägen, ob die Verschiebung des Eiweißquotienten nicht etwa die *Folge* der Albuminurie ist. Es liegt folgende Argumentation nahe: nach den Ergebnissen der Literatur besteht das im Harne ausgeschiedene Eiweiß vorwiegend aus Albuminen. Die Eiweißkörper des Harnes stammen aus dem Blute. Im Blute besteht bei Nephrose oft eine Hypalbuminose, die von mehreren Untersuchern auf die Albuminurie zurückgeführt wird. Schwinden nun bei ursprünglich normalem Globulin-Albuminverhältnis infolge der veränderten Nierentätigkeit teilweise die Albumine aus dem Blute, so muß hier eine relative Zunahme der Globuline in Erscheinung treten. Die Überlegung ist sicher richtig, aber der Schwund der Albumine erklärt nicht alle Erscheinungen des Bluteiweißbildes der Nephrose. Vor allem bleibt vollkommen unverständlich, wieso es zu einer absoluten Zunahme des Fibrinogens kommt, das, wie bereits mehrfach erwähnt, Werte bis zum Fünffachen der Norm annehmen kann. Eine Eindickung des Blutes kommt nicht in Betracht, denn es kann sich nicht allein das Plasma eindicken, sondern es müßten auch die Erythrocyten an Zahl zunehmen. Und Werte von 25 Millionen Erythrocyten hat noch niemand gesehen[1]). Es bleibt also nur die Erklärung, daß das Fibrinogen von außen in das Blut hineinkommt, ähnlich wie wir dies schon bei der Deutung des Blutbildes der Pneumonie angenommen haben. Nun lehrte aber gerade die Analyse dieses Bildes, daß Hand in Hand mit der Fibrinogenzunahme auch eine relative Vermehrung der Globuline erfolgt, ohne daß bei diesem Leiden erhebliche Eiweißverluste durch die Niere statthätten. Das gleiche findet sich, wie hier nur angedeutet werden kann, auch bei den anderen Krankheiten, die zur Fibrinogenvermehrung führen, z. B. frische Lues, progrediente Tuberkulose. Wir kommen daher zu dem Schluß: *Die relative Zunahme der Globuline bei der Nephrose erfolgt aus zwei voneinander vollkommen unabhängigen Ursachen*, *aus*

[1]) Wir müssen hier kurz auf die Ansicht *Nonnenbruchs* hinweisen, daß die Erythrocyten des Blutes eine annähernd konstante Größe darstellen, während die Sero-Eiweißwerte und der R.-N infolge des lebhaften Austausches der in Betracht kommenden Stoffe zwischen Blut und Geweben keine gleichbleibenden Werte ergeben. Unserer Ansicht nach liegt in dieser Anschauung ein richtiger Kern, wenn sie aber zu allgemein gefaßt wird, erreicht sie ihre kritische Grenze und verhindert leicht die Erkenntnis gewisser, unter pathologischen Verhältnissen anscheinend stets auftretender gesetzmäßiger Verschiebungen zwischen Geweben und Blut.



der bei Fibrinogenzunahme stets auftretenden Verschiebung des Eiweißquotienten und aus dem Einfluß der Albuminurie auf die Menge der Blutalbumine.

Ist sonach die Ansicht, daß die Verschiebung des Eiweißquotienten einfach die Folge der Albuminurie sei, abzulehnen, so können wir uns wieder der Frage zuwenden, ob die Änderung des Bluteiweißbildes etwa ursächlich die Eiweißausscheidung bedingen könne. Dabei ist eine, an dieser Stelle nicht näher zu erörternde Voraussetzung, daß die Niere eiweißdurchlässig sei, denn wir finden, wie zahlreiche Untersuchungen vieler Autoren ergeben haben, eine große Zahl von Hyperinosen, die ohne Albuminurie einhergehen. Wollen wir mittels klinischer Methoden den geschilderten Zusammenhang beweisen, so steht uns vor allem ein Weg zur Verfügung: Wir müssen feststellen, *ob bei Kranken Schwankungen des Fibrinogens im Plasma auch mit gleichsinnigen Veränderungen des Eiweißgehaltes der Harne einhergehen.* Wir können dabei nur Untersuchungen an ein und demselben Kranken miteinander vergleichen, da die einzelnen Menschen nach unserer Vorstellung eine ganz verschiedene Durchlässigkeit der Niere für Eiweiß besitzen. Auch dürfen die Versuche nicht weit zeitlich auseinanderliegen, da die Eiweißdurchlässigkeit der Niere auch bei den gleichen Menschen starken Schwankungen unterworfen ist. Am besten sind Untersuchungen zu vergleichen, die am selben Tage ausgeführt wurden.

Da wir in der vorliegenden Abhandlung das Bestreben haben, die Gesetze der Eiweißausscheidung als einen Spezialfall von Regeln zu erweisen, die für jeden Harn gültig sind, wollen wir uns zunächst fragen: *In welcher Weise verändert sich der Harn bei Bestand einer für Eiweiß nicht durchlässigen Niere, wenn wir durch irgendeine Maßnahme den Fibrinogengehalt des Plasmas verändern?* Die folgende Tabelle bringt mehrere zu diesem Zwecke angestellte Versuche. Es wurde dabei derart vorgegangen, daß bei einem zu Bette liegenden nüchternen Kranken die Eiweißbilder morgens bestimmt wurden. Hierauf wurde $^1/_{50}$ ccm Vaccineurin intravenös gegeben und mehrere Stunden später nochmals eine Bestimmung der Eiweißbilder vorgenommen.

Die Tabelle III zeigt, daß Schwankungen im Fibrinogengehalt des Plasmas mit gleichsinnigen Veränderungen der Harnstoffkonzentration in der gleichzeitig gelassenen Harnportion einhergehen.

Wir wollen nunmehr an einer größeren Reihe von Kranken, die Eiweiß ausscheiden, zwei in kurzem Zeitraume vorgenommene Aufstellungen der Blut- und Harneiweißbilder miteinander vergleichen. Wir gingen zu diesem Zwecke meist derart vor, daß wir die erste Untersuchung morgens ausführten, dann den Kranken irgendeine



Tabelle III.

Nummer	Zeit des Versuches	Blut							Harn		Ergebnis	
		Fibrinogen			Gesamteiweiß des Serums	Gl.: Alb.	R.-N	Eiweiß	+ U Fraktion	Fibrinogen	+ U im Harn
		Refraktometer Wert (g%)	S. M. W. (Minuten)	Flockung	(g%)		(mg%)		(g%)		
1	$6^{h}\,42'$ vorm.	0,13	160	±	7,5	30:70	24	θ	1,08	sinkt	sinkt
	$12^{h}\,28'$ nchm.	0,09	187	±	7,76	45:55	20	θ	0,96		
2	$7^{h}\,30'$ vorm.	0,15	132	+	7,76	35:65	36	θ	0,54	steigt	steigt
	4^{h} nchm.	0,37	—	3 +	7,76	35:65	32	θ	1,57		
3	$8^{h}\,20'$ vorm.	0,15	194	±	7,01	20:80	20	θ	0,9	sinkt	sinkt
	$10^{h}\,35'$ nchm.	0,13	203	±	6,94	30:70	19	θ	0,78		
4	$8^{h}\,45'$ vorm.	0,21	177	+	8,11	30:70	24	θ	0,31	steigt	steigt
	$5^{h}\,20'$ nchm.	0,32	—	3 +	8,22	45:55	44	θ	2,17		
5	$6^{h}\,45'$ vorm.	0,19	—	—	7,14	—	—	θ	0,72	gleich	steigt etwas
	$10^{h}\,95'$ "	0,19	—	—	7,20	—	—	θ	0,75		

Tätigkeit des täglichen Lebens (Spazierengehen, Stehen, Essen usw.) ausüben ließen und nach einiger Zeit wieder untersuchten. Es ergab sich so bald ein Steigen des Fibrinogens, bald ein Gleichbleiben oder Sinken des Wertes. Im Hinblick auf eine bessere Übersicht haben wir die Befunde der ersten auf diese Weise untersuchten und bereits teilweise veröffentlichten Krankengeschichten in die folgende Tabelle mit einbezogen.

Es ergibt sich daraus, daß bei den im Laufe eines Tages vorgenommenen Doppelbestimmungen bei Nierenkranken ein *Steigen des Fibrinogens im Plasma einer Vermehrung der Albuminurie entspricht*, während bei *Sinken des Fibrinogenspiegels Verminderung der Eiweißausscheidung* statthat. Weiter gehen auch in den Fällen dieser Gruppe die *Schwankungen des Fibrinogens parallel den Veränderungen der Harnstoffkonzentration im Urin.* Wir verweisen in diesem Zusammenhange nochmals auf die schon früher erörterte, vielleicht allgemein gültige Vermutung, daß — *unter sonst gleichen Umständen* — ein Harn um so eher Eiweiß enthält, je höher sein Harnstoffgehalt ist. Wir möchten auch betonen, daß es sich bei dem Wechsel der Konzentration des Harneiweißes nicht etwa einfach um eine Schwankung in der Dichte der Harnportionen handelt, wenn diese dabei auch häufig Veränderungen unterliegt. Die Untersuchungen haben nämlich gezeigt, daß bei der gewählten Versuchsanordnung in ziemlicher Regelmäßigkeit *einem Steigen des Harnstoffgehaltes ein Sinken der Chloride im Harne* (und umgekehrt) *entspricht.* Wir bringen in dieser Abhandlung nicht die entsprechenden Zahlen, da einige Gesetze der Chloridausscheidung in einem anderen Zusammenhang besprochen werden sollen.

Tabelle IV.

Allgemeines			Bluteiweißbild						Harneiweißbild		Ergebnis		
			Fibrinogen										
Nummer	Diagnose	Zeit des Versuches	Refraktometer Wert (g%)	S. M. W. (Minuten)	Flockung	Gesamteiweiß des Serums (g%)	Gl.: Alb.	R.-N (mg%)	Eiweiß (g%)	$\overset{+}{U}$ Fraktion (g%)	Fibrinogen	Eiweiß im Harn	$\overset{+}{U}$ im Harn
1	Cavernöse Phthise,	8h 20′ vorm.	0,95	19	5 +	5,82	—	—	0,74	—	Anstieg	Anstieg	—
	Nephrose	12h 20′ nachm.	1,00	18	5 +	6,85	—	—	3,06	—			
2	Nephritis chron. mit	10h 10′ vorm.	0,34	11	3 +	5,28	—	153	0,32	—	Anstieg	Anstieg	—
	nephrotischem Einschlag	4h 50′ nachm.	0,43	9	4 +	5,88	—	146	0,55	—			
3	Lipoidnephrose,	4h 36′ nchm.[1])	0,98	11	5 +	4,46	—	—	1,38	—	Gleich	Sinken	—
	Pneumokokkenperitonitis	10h 50′ vorm.	0,98	12	5 +	4,07	—	—	1,23	—			
4	Lipoidnephrose	11h 40′ „	0,59	11	4 +	5,01	—	—	0,85	—	Anstieg	Anstieg	—
		4h 20′ nachm.	0,63	11	4 +	5,40	—	—	1,09	—			
5	Nephritis chronica	9h 45′ vorm.	0,43	31	3 +	8,60	—	88	0,14	—	Anstieg	Anstieg	—
	sec. stadii	11h 30′ „	0,55	28	3 +	8,52	—	—	0,20	—			
6	Nephritis chronica	8h 45′ „	0,37	41	3 +	6,53	—	120	0,19	6,02	Anstieg	Anstieg	Anstieg
	tertii stadii	11h 25′ „	0,46	31	3 +	7,09	—	133	0,28	8,43			
7	Lipoidnephrose	9h 45′ „	0,46	18	4 +	4,35	—	66	0,67	5,12	Anstieg	Anstieg	Anstieg
		12h 20′ nachm.	0,51	17	4 +	3,98	—	68	1,09	10,54			
8	Endocarditis	9h 30′ vorm.	0,39	34	3 +	7,03	—	92	0,13	14,45	Spur[2]) Sinken	Spur Sinken	Gleich
		11h 10′ „	—	35	3 +	7,16	—	105	0,12	14,45			
9	Pleuritis recidivans	8h 45′ „	0,51	21	4 +	7,98	—	64	0,05	18,06	Anstieg	Anstieg	Anstieg
	Nephropathia chronica	10h 40′ „	0,65	18	4 +	8,02	—	56	0,18	24,68			

10	Abscessus paranephriticus	7h 45′	vorm.	0,71	9	5 +	7,01	—	—	0,04	—	Sinken	Sinken	—
		10h 30′	„	0,52	11	5 +	7,09	—	59	0,02	—			
11	Tb. pulmon. fibrosa.	7h 30′	„	0,58	30	3 +	8,30	—	—	0	3,31	Anstieg	Anstieg	Anstieg
	Nephropathia chron.	10h 20′	„	0,67	29	3 +	9,31	—	52	0,02	6,02			
12	Nephritis acuta	7h 15′	„	0,32	14	3 +	7,05	—	59	0,07	3,31	Anstieg	Anstieg	Anstieg
		11h 40′	„	0,41	12	3 +	7,42	—	56	0,085	5,12			
13	Myocard. chronica.	7h 30′	„	0,34	123	3 +	6,77	—	108,5	Spur	13,84	Sinken	Sinken	Sinken
	Hyperaem. pass. viscerum	10h	„	0,21	123	2 +	7,16	—	—	0	8,43			
14	Lipoidnephrose	7h 20′	„	1,02	10	5 +	5,01	—	56	1,37	6,62	Anstieg	Anstieg	Anstieg
		10h 20′	„	1,09	9	5 +	5,90	—	—	1,60	7,53			
15	Pleur. exs. Arteriosklerose, Stauungsniere	7h 15′	„	0,36	64	3 +	7,42	—	—	0,12	5,72	Anstieg	Anstieg	Anstieg
		10h 10′	„	0,41	54	4 +	8,13	—	—	0,19	12,23			
16	Lues. Nephrose	7h 18′	„	—	20	—	7,39	—	76	0,39	8,31	Anstieg[2])	Anstieg	Anstieg
		10h 08′	„	—	18	—	7,42	—	—	0,44	8,40			
17	Ins. et sten. mitr.	7h 25′	„	0,28	246	2 +	6,78	—	68	0,37	2,65	Sinken	Sinken	Sinken
	decomp. Hyperaem. pass. viscerum	9h 30′	„	0,21	242	2 +	6,77	—	—	0,33	2,29			
18	Nephrosklerose.	7h	„	0,30	29	2 +	8,47	60 : 40	} 75	0,17	1,02	Anstieg	Anstieg	Anstieg
	Lues	10h 25′	„	0,35	27	2 +	7,50	60 : 40		0,31	1,76			
19	Endocarditis	6h 45′	„	0,37	30	3 +	6,66	50 : 50	58	0,54	0,84	Anstieg[2])	Anstieg	Anstieg
		4h 15′	nachm.	?	26	4 +	6,53	50 : 50	70	0,78	1,02			
20	Nephritis chronica.	6h 33′	vorm.	0,56	22	4 +	6,51	60 : 40	66	0,28	0,66	Sinken	Sinken	Sinken
	Lues	9h 55′	„	0,49	22	3 +	6,49	50 : 50	64	0,19	0,51			

[1]) Der erste Versuch ist am Nachmittag des 18. I., der zweite am Vormittag des 19. I. ausgeführt. Am 9. II. wurden gefunden: Blut: Fibrinogen 0,98 g%, Serumeiweiß 4,22. R.-N 74 mg%. Harn: Eiweiß 0,91 g%, Chloride 0,085 g%.

[2]) Nach dem Senkungsmittelwert!



Wenn wir die eben dargelegte Beziehung zwischen Fibrinogengehalt des Plasmas und Eiweißgehalt des Harnes als gesetzmäßig anerkennen, kommen wir zu der Anschauung, daß es *für jede eiweißdurchlässige Niere einen bestimmten Schwellenwert im Fibrinogenspiegel*[1]) *des Plasmas geben dürfte, bei dessen Überschreiten es zur Albuminurie kommt*, während, wenn er nicht erreicht wird, der Harn eiweißfrei ist. Es braucht der Erwähnung, daß für die Feststellung dieses Wertes auch die Methode des Eiweißnachweises im Harne von Bedeutung ist, da ja, wie allgemein bekannt, der eingeengte Harn des Gesunden nach dem Vorgehen von *Posner*, *Mörner* bereits Eiweiß erkennen läßt, während er etwa mit der Essigsäure-Ferrocyankaliprobe noch eiweißfrei erscheint.

Um die *klinische* Bedeutung dieser Auffassung über das Auftreten einer Albuminurie darzutun, sei es gestattet, kurz eine Krankengeschichte mitzuteilen: Es wurde uns ein 25jähriger Mann, der eine derzeit latente Lues hatte, mit der Frage gesandt, ob eine antiluetische Kur erlaubt sei, da drei Tage, bevor der Kranke zu uns kam, etwa $^1/_2{}^0/_{00}$ Eiweiß im Harne gefunden worden war. Die Untersuchung erwies einen normalen Herzbefund, keine Hypertonie. Im Harne nach der Kochprobe und mittels Essigsäure-Ferrocyankalium kein Eiweiß nachweisbar. Im Sediment keine Erythrocyten, keine Zylinder, einzelne Epithelien. Die darauf nochmals erhobene Anamnese ergab, daß der Kranke vier Tage vor der Untersuchung durch den Kollegen eine akute Angina lacunaris gehabt hatte. In der Jugend waren bei ihm Anginen sehr häufig gewesen. Wie läßt sich dieser vom klinischen Standpunkt aus banale Fall hinsichtlich seines Nierenbefundes deuten? Eine chronische diffuse Nephritis, die infolge Angina einen Nachschub erfahren hatte, dürfte kaum vorliegen: dagegen spricht der normale Herzbefund, das Fehlen der Blutdrucksteigerung, endlich der vollkommen negative Sedimentbefund. Weiters kommt eine herdförmige Nephritis in Frage: der somatische Befund ist mit ihr vereinbar, nicht aber der Sedimentbefund. Da das Charakteristikum der herdförmigen Nephritiden die Hämaturie ist (*Volhard*), so ist es recht unwahrscheinlich, daß drei Tage nach dem Vorhandensein eines derartigen Nierenprozesses, der sogar zu einer immerhin mäßig reichlichen Albuminurie geführt hatte, auch bei sorgfältiger Durchmusterung des Sedimentes nicht

[1]) Der erhöhte Fibrinogengehalt erklärt die gegen die Norm verstärkte Ausflockbarkeit des Plasmas von Nierenkranken mittels konzentrierter Kochsalzlösung. *Von Hoefft* hat nachgewiesen, daß auch das Serum solcher Kranker eine gesteigerte Fällbarkeit durch Alkohol hat und bringt diesen Befund mit der Zunahme der Globuline in solchen Seren zusammen. Viscositätserhöhung im Plasma von Nierenkranken fanden *Rotky*, *Kottmann*.



ein Erythrocyt zu finden wäre. — Von dem Standpunkte aus, unter dem wir in der vorliegenden Abhandlung die Albuminurien betrachten, läßt sich unseres Erachtens das Bild anders deuten. Die wiederholten Halsentzündungen in der Kindheit haben zu einer (herdförmigen?) Schädigung der Niere geführt, die zu gering war, um sonstige somatische Symptome zu erzeugen, sich funktionell aber dauernd in einer erhöhten Eiweißdurchlässigkeit der Niere äußert. Leidet dieser Kranke nun zu einer bestimmten Zeit nicht zufällig an irgendeinem interkurrenten Prozeß, der zu erhöhtem Zellverfall Anlaß gibt, so ist das alte Nierenleiden aus dem Harnbefunde nicht zu erkennen. Tritt aber durch irgendeine Ursache, z. B. in diesem Falle durch die Angina lacunaris, im Blute ein erhöhter Fibrinogengehalt auf, so manifestiert sich die vermehrte Eiweißdurchlässigkeit der Niere sogleich durch Albuminurie. Mit dem Normalwerden des Fibrinogengehaltes schwindet die Eiweißausscheidung wieder. Eine Nierenschädigung, im Sinne eines Nachschubs des alten Prozesses, trat im Anschlusse an die Angina nicht auf. — Unsere Deutung hat mit den allgemein üblichen gemeinsam, daß immer eine Nierenveränderung angenommen wird. Der prinzipielle und wichtige Unterschied liegt aber darin, daß wir nicht einen neuen Nachschub des Prozesses in die Niere annehmen müssen, um die vorübergehende Albuminurie zu erklären, während die übrigen Anschauungen hierzu bemüßigt sind. Wir würden diese Annahme nur bei einem positiven Sedimentbefunde machen. Daß unsere Auffassung auch für therapeutische Fragestellung weitgehende Bedeutung hat, sei hier nur kurz gestreift.

Soweit unsere bisherigen Erfahrungen reichen, liegt der zum Auftreten einer mit den gewöhnlich vertretenen Methoden nachweisbaren Albuminurie nötige Fibrinogenspiegel des Blutes höher als der Normalwert. So findet man bei allen in der Tabelle IV zusammengestellten Nierenkranken zur Zeit der Eiweißausscheidung das Fibrinogen im Plasma vermehrt. Dabei ist zu sagen, daß gleich wie die Albuminurie der Glomerulonephritiden, wenn der nephrotische Einschlag nicht zu stark ist, die Stärke der bei den Nephrosen zu beobachtenden Eiweißausscheidungen nicht zu erreichen pflegt, ebenso auch meist der Fibrinogenwert bei den Nephitiden tiefer liegt als bei den Nephrosen. Daß der zum Auftreten einer Eiweißausscheidung nötige kritische Grenzwert des Fibrinogenspiegels bei den einzelnen Kranken sehr verschieden ist, sieht man z. B. aus Nr. 11 und 13. In beiden Fällen war bei der einen Untersuchung kein Eiweiß im Harn nachweisbar, wohl aber bei der andern. Dementsprechend ist im Versuch 11 der kritische Fibrinogenwert zwischen 0,58 und 0,67 g $^0/_0$, bei 13 aber bereits zwischen 0,21 und 0,34 g $^0/_0$ gelegen. Wir werden daher die erste Niere für weniger eiweißdurchlässig an-



sehen können als die zweite. Bei dem zweiten Kranken dürfte zur betreffenden Zeit schon eine ganz geringe Steigerung des Eiweißstoffwechsels, wie sie etwa durch eine sehr reichliche Mahlzeit entstehen kann, genügen, um eine Albuminurie hervorzurufen. Beim ersten Kranken dagegen sind wohl nur schwerere Störungen hierzu fähig. Vielleicht gelingt es auf diese Weise, eine neue Einsicht in die Stärke der Nierenschädigungen im Einzelfalle zu erlangen.

Der *Begriff der verschiedenen Eiweißdurchlässigkeit der Niere* erklärt auch den Befund, daß bei mehreren Kranken dem gleichen Fibrinogenwerte im Plasma eine ganz verschieden starke Albuminurie entsprechen kann. Weiter ist es so verständlich, daß der Nierengesunde auf Fibrinogenzahlen, die beim Kranken bereits hochgradige Albuminurie bedingen, noch nicht mit Eiweißausscheidung ansprechen muß. Die klinische Erfahrung, die seit langem ergeben hat, daß auf die gleiche Schädigung des Körpers, die eine Reihe von Menschen trifft, nur bei einem gewissen Prozentsatz Albuminurie auftritt, hat den Begriff der Eiweißdurchlässigkeit vielfach benützt. Seine Analyse war aber bislang nicht möglich gewesen.

Von dem entwickelten Gesichtspunkte aus ist zu erwarten, daß bei Nierenkranken zu Zeiten, in denen keine Eiweißausscheidung besteht, der Fibrinogengehalt des Plasmas normal oder nur wenig erhöht ist. Hierher gehören z. B. zwei Nephritiker mit fehlender Albuminurie, die wir bereits in unserer ersten Mitteilung erwähnten, der eine hatte 0,15 der andere 0,26 g % Fibrinogen. Es ergibt sich daraus die Anschauung: *Sinkt im Blute eines Nierenkranken das Fibrinogen auf annähernd normale Werte, so schwindet das Eiweiß aus dem Harn.* Wir verstehen nunmehr, warum sich Albuminurie und Nierenkrankheit nicht vollkommen decken. Die Albuminurie ist eben an den erhöhten Fibrinogenspiegel des Blutes, d. h. nach unserer Auffassung, an den vermehrten Eiweißzerfall gebunden. Bei den früher erwähnten analbuminurischen Nephritiden dürfte die Eiweißmauserung annähernd normal gewesen sein (oder eine sehr geringe Eiweißdurchlässigkeit bestanden haben). Inwiefern die einzelnen, teilweise bereits aufgezählten Momente, die zu „physiologischer“ Albuminurie führen, den Fibrinogenwert des Blutes beeinflussen, soll in einer folgenden Abhandlung besprochen werden. Es wird nun auch begreiflich, *inwieweit* der Satz, daß *mit Besserung der Albuminurie auf eine Besserung des Nierenleidens zu schließen ist,* Geltung hat. Bedingt eine infektiöse Noxe, durch Erhöhung des Eiweißzerfalles einerseits ein Steigen des Fibrinogenspiegels, andererseits aber etwa durch Toxinwirkung eine Schädigung der Niere, so wird es häufig vorkommen, daß mit ihrem Schwinden Blutveränderung und Nierenschädigung sich im gleichen Sinne rückbilden. Es ist

aber leicht verständlich, daß die Alteration des gesamten Eiweißabbaues sich nicht immer parallel mit der Nierenveränderung entwickeln muß. Aus diesen Überlegungen ergeben sich die Grenzen, in denen der obige Satz Richtigkeit besitzt.

Bei durch längere Zeit fortgesetzten Versuchen kann die *Eiweißdurchlässigkeit der Niere* bei dem gleichen Kranken ebenfalls *Schwankungen* unterworfen sein. Es besteht dann auch im einzelnen Falle kein so strenger Parallelismus zwischen Fibrinogengehalt des Plasmas und Eiweißgehalt des Harnes, wie in den in der Tabelle IV niedergelegten Eintagversuchen. Als Beispiel hierfür diene folgender Fall, den wir teilweise gleichfalls bereits in unserer früheren Mitteilung erwähnten:

1. Befund v. 15. XII. 21: Fibrinogen 0,32 g⁰/₀, Harneiweiß 0,14 g⁰/₀.
2. " " 26. I. 22: Fibrinogen 0,23 g⁰/₀, Harneiweiß-Spuren.
3. " " 10. V. 22: Fibrinogen 0,48, Gl.: Alb. = etwa 30:70; R.-N 44 mg⁰/₀, Harneiweiß 0,03 g⁰/₀, $\overset{+}{U}$: 1,26 g⁰/₀.
4. " " 16. V. 22: Fibrinogen 0,42, R.-N 36 mg⁰/₀, Harneiw. 0,07 g⁰/₀, $\overset{+}{U}$: 2,39 g⁰/₀.

Es handelt sich um maligne Nephrosklerose (Blutdruck 270 mm Hg). Zur Zeit des ersten Versuches war nach dem Sedimentbefund ein nephritischer Nachschub wahrscheinlich. Bei der zweiten Untersuchung fast negativer Sedimentbefund. Kurz vor der dritten Untersuchung Haemorrhagia cerebri (+Oedema cerebri?). Zwischen dritten und vierten Befund Aderlaß von zirka 400 ccm Blut (Benommenheit, meningiales Bild: Nackenstarre, Kernig, Oppenheim, negativer Liquorbefund. Oculomotorius und Facialislähmungen im wechselnden Ausmaße).

Vom Standpunkte der Eiweißdurchlässigkeit der Niere wäre nach unserer Hypothese anzunehmen, daß diese zwischen erster und zweiter Untersuchung vielleicht gleich blieb, zwischen erster und dritter sich entschieden gebessert hatte, während zwischen dritter und vierter wieder eine Verschlechterung eintrat.

Es entsteht nunmehr die Frage: ***Bis zu welchen Werten muß beim nierengesunden Menschen das Fibrinogen im Plasma ansteigen, ehe es zur zur Albuminutie kommt?*** Genaue Zahlen können wir diesbezüglich trotz sehr zahlreicher Untersuchungen, die über den Fibrinogengehalt des Plasmas im letzten Jahre auf unserer Klinik angestellt wurden, nicht geben; wir schätzen den Grenzwert aber sehr hoch, etwa zwischen 0,6 und 1,0 g⁰/₀, ja sogar vielleicht in vielen Fällen noch bedeutend höher. Die Frage, ob jede vollkommen gesunde Niere überhaupt einen solchen Schwellenwert hat, ist deshalb so schwierig



zu beantworten, weil wohl die höchsten Grade des Eiweißzerfalles bei fieberhaften Zuständen auftreten und es noch ein unerledigtes Problem ist, inwieweit eine solche „febrile Albuminurie" jedesmal mit einer Nierenschädigung einhergeht. Auch im Experiment dürfte sich eine ausgiebige Erhöhung des Fibrinogenspiegels nur unter Bedingungen erzielen lassen, unter denen eine leichte, vorübergehende Schädigung der Niere nicht vollkommen ausgeschlossen werden kann. Die große Zahl der Albuminurien, die bei Athleten nach Höchstleistungen auftreten (vergl. *Collier*), sprechen für einen auch beim Gesunden bestehenden Schwellenwert.

Als ein Beispiel einer febrilen Albuminurie diene folgender Fall: Sch. Kruppöse Pneumonie. Fibrinogen: 0.99 g $^0/_0$. Im Harn minimalste Spuren Eiweiß, $\overset{+}{\text{U}}$: 2,40 g $^0/_0$, Chloride: 0.13 g $^0/_0$. Hier besteht bei stark erhöhtem Fibrinogenwert eine so geringe Albuminurie, daß die Eiweißdurchlässigkeit der Niere als sehr gering gewertet werden kann.

Fassen wir unsere Anschauung über das Wesen der Albuminurie zusammen, so kommen wir zu folgendem Satze: *Die Albuminurie der Nierenkranken ist der Ausdruck eines erhöhten Eiweißzerfalles bei gleichzeitigem Bestande einer für Eiweiß stärker als in der Norm durchlässigen Niere.* Es ist demnach zu ihrem Entstehen das Zusammentreffen zweier, voneinander weitgehend unabhängiger Bedingungen nötig.

Es erhebt sich nunmehr die Frage, ob jeder vermehrte Eiweißzerfall mit Bluteiweißbildern einhergeht, die den bei der Pneumonie und der Nephrose beschriebenen Typen analog sind. Da es festzustehen scheint, daß das Auftreten der Hyperinose auch einen gesetzmäßigen Einfluß auf die anderen Glieder der Eiweißbilder bedingt, können wir die Frage auch näher dahin präzisieren, ob jeder vermehrte Eiweißzerfall mit Erhöhung des Fibrinogenspiegels im Blute einhergeht. In dieser Form gestellt, müssen wir sie verneinen. Da ihre Beantwortung eine weitere Möglichkeit der Analyse der von uns aufgestellten Eiweißbilder gibt, sei es gestattet, auf sie näher einzugehen.

Zuerst wollen wir die Wahl der Pneumonia crouposa und der Nephrose als Paradigmen für eine bestimmte Veränderung des Eiweißstoffwechsels begründen. Die beiden Krankheiten haben zunächst gemeinsam, daß bei ihnen häufig der Diplokokkus pneumoniae eine ätiologische Rolle spielt. Für das erste Leiden ist das allbekannt. Bezüglich des zweiten verweisen wir auf die Autopsiefälle in der Monographie *Volhards*. Auch unter unseren Nephrosen findet sich ein Kranker, bei dem die Sektion als Todesursache eine



Pneumokokkenperitonitis ergab. Im Tierexperimente führen die Infektionen mit Pneumokokken ebenfalls zu starken Hyperinosen (*Reye*).

Bei der chronischen Nephrose scheint, soweit derzeit Erfahrungen darüber vorliegen, die starke Erhöhung des Fibrinogens konstant zu sein. Nicht ganz so regelmäßig ist dieser Befund bei der Pneumonie zu erheben. Wohl wird die Lungenentzündung unter den fieberhaften Prozessen, die zur Hyperinose führen, von den verschiedenen Forschern auf diesem Gebiete immer wieder hervorgehoben und vielfach bei der Aufzählung der hierher gehörigen Leiden als Typus dieser Stoffwechselstörungen betrachtet; immerhin aber gibt es in der Literatur einzelne Fälle verzeichnet, bei denen ein annähernd normaler Fibrinogenwert gefunden wurde. *Nägeli* betont z. B., daß das Fibrin bei croupöser Pneumonie fast ausnahmslos vermehrt sei; doch mangelt diese Zunahme bei fehlender Leukocytose. *Gram* vermißte bei Krankheiten, die im allgemeinen mit Fibrinvermehrung einhergehen, dann die Hyperinose, wenn gleichzeitig eine schwere Leberschädigung (meist autoptisch) nachgewiesen werden konnte. Wir möchten — ohne wegen der Weitläufigkeit der sich aus dieser Fragestellung ergebenden Untersuchungen auf Einzelheiten einzugehen — darauf hindeuten, daß wir das Fehlen der Fibrinogenvermehrung bei Pneumonie auf Grund experimenteller Erfahrungen mit einer veränderten Funktion der Leberzellen in Zusammenzu bringen. *Der annähernd normale, ja vielleicht verminderte Fibrinogengehalt im Verlaufe eines infektiösen Prozesses ist demnach kein Beweis dafür, daß der Eiweißzerfall nicht gesteigert sei.* Erinnern wir uns, daß nach der eingangs erwähnten Theorie von *Herzfeld* und *Klinger* Eiweißspaltprodukte von großem Einflusse auf die Stabilität der grobdispersen Eiweißkörper und die Geschwindigkeit ihres Zerfalles in kleinere Teile sind. Wir stellen uns nun vor, daß bei geschädigter hepataler Funktion Eiweißabbauprodukte aus der Vena portae in gesteigerter Menge die Leber passieren können, in den großen Kreislauf gelangen und hier auf das physikalisch-chemische Verhalten des Fibrinogens von Bedeutung sind. Einzelheiten und die nähere Beweisführung sollen in einem anderen Zusammenhange erörtert werden. Hier wollen wir nur darauf hinweisen, daß aus zahlreichen Angaben in der Literatur zu schließen ist, daß auch der Eiweißabbau bei geschädigter Leber Veränderungen erfährt. In allen solchen Fällen scheint nämlich die Ammoniakbildung gegenüber der Harnstoffbildung zu überwiegen.

Für die uns hier beschäftigende Fragestellung ist nur von Wichtigkeit, daß normaler Fibrinogengehalt noch nicht ausnahmslos das Fehlen eines gesteigerten Eiweißzerfalles bedeutet, wenn auch für die Mehrzahl der Prozesse die Regel gelten dürfte, daß die

Fibrinogenmenge im Plasma *ungefähr* ein Maß der Eiweißmauserung ist. Sehen wir nun, ohne jeden Anspruch auf Vollständigkeit, wie sich die häufigsten Infektionskrankheiten bezüglich des Fibrinogengehaltes des Plasmas verhalten.

Vermehrung zeigen:

Gelenkrheumatismus (*Andral* und *Gavarret*, *Berggrün*, *Gram*, *Halliburton*, *Nägeli*, *Pfeiffer*).

Erysipel (*Gram*, *Halliburton*, *Pfeiffer*).

Lues recens (*Winternitz*), *Gram* fand normale Fibrinwerte.

Progrediente Tuberkulose (*Frisch*, *Berggrün*), *Gram* fand normale Fibrinwerte.

Eiterungen (*Andral* und *Gavarret*, *Gram*).

Peritonitis acuta (*Pfeiffer*).

Annähernd normale Werte zeigen:

Typhus abdominalis (*Andral* und *Gavarret*, *Becquerel* und *Rodier*, *Gram*, *Hayem* und *Steiger*, *Nägeli*, *Pfeiffer*).

Malaria (*Andral* und *Gavarret*, *Gram*, *Pfeiffer*).

Hinsichtlich der ersten Gruppe hat uns die Pneumonie als Beispiel gedient. Bezüglich der zweiten Gruppe wollen wir auf den *Typhus abdominalis* hinweisen[1]). Leider konnten wir in dieser Hinsicht noch keine persönlichen Erfahrungen sammeln. Es geht aber aus der Literatur hervor, daß febrile Albuminurien auch bei Typhus sehr häufig sind. Es besteht also der Widerspruch gegen unsere bisherige Hypothese von dem Zusammenhang zwischen Albuminurie und Fibrinogenvermehrung bei geschädigter Niere, daß eine Krankheit, die mit normalem Fibrinogengehalt einhergeht, häufig zu Albuminurien führt. Diese Lücke unserer Kenntnisse kann nur durch genaue Analyse der entsprechenden Blut- und Harneiweißbiider in ihrer Bedeutung geklärt werden. Der Objektivität der Darstellung wegen ist aber der Hinweis auf diesen Punkt nötig. Der Widerspruch zu unserer Hypothese ist wahrscheinlich in dem Sinne nur ein scheinbarer, als in diesen Fällen wohl nicht das Fibrinogen (wegen zu rascher Zerspaltung desselben) aber doch die Globuline (siehe *Langstein* und *Meyer*) vermehrt sind. Für die Globulinver-

[1]) Die Eiweißbilder bei Typhus dürften in folgender Weise zu präzisieren sein. *Blut: Fibrinogen* normal (S. o.) oder vermindert (*Jürgens*). *Serumeiweiß* vermindert (*Reiß*). *Globuline : Albumin.? R.-N.:* bei schwerer Intoxikation erhöht (*Wagner*, u. a.). *Harn:* febrile *Albuminurie* häufig (*H. Strauß*); geht mit der Schwere des Prozesses parallel (*Stolte, Jürgens*). *Harnstoff:* hohe Konzentration zur Fieberzeit, rasches Absinken nach der Entfieberung (*Jürgens*). Die von *Langstein* und *Mayer* an Typhustieren erhobenen Befunde ergaben teils stark unter-, teils übernormale Fibrinogenwerte (Zustand der Leber!). Die Globuline waren gegenüber der Norm vermehrt.



mehrung spricht auch der Befund, daß solches Blut trotz normalen Fibrinogengehaltes Senkungsbeschleunigung aufweist (*Schürer-Eimer* 1921 und *Waldheim* 1917).

Wir wollen schließlich die *Eiweißbilder vom Standpunkt des R.-N* betrachten. Trotzdem gerade über dieses Gebiet eine sehr große und exakte Arbeit vorliegt, hoffen wir doch durch die Einordnung der Reststickstoffwerte in die von uns aufgestellten Schemen auf neue und wichtige Beziehungen hinweisen zu können.

Betrachten wir von diesem Gesichtspunkte zunächst die Reststickstofferhöhung bei der Pneumonie. Sie wird in der Literatur verschieden ausgelegt: *F. Wagner* betont, daß der Faktor des Eiweißzerfalles im ganzen Gebiete des R.-N eine größere Rolle spielt als dies bisher angenommen wurde und sucht durch gleichzeitige Bestimmungen von RN und Harnstoffausscheidung nachzuweisen, daß die R.-N-Erhöhung nicht auf eine schwere Funktionsstörung der Niere zurückzuführen sei, sondern vielfach mit dem vermehrten Harnstoffangebot an die Niere zusammenhänge. Dem gegenüber deutet *W. Falta* den Befund dahin, daß bei Infektionskranken die Niere nicht den gleichen Anforderungen gewachsen sei wie die Normale. — Unseres Erachtens wird sich die Frage durch reihenweise Bestimmungen der Bluteiweißbilder klären lassen. Wir wollen hier nur betonen, daß nach den bereits angeführten hohen Fibrinogenwerten bei Pneumonie über das enorme Angebot von Eiweißschlacken an die Niere kein Zweifel sein kann und daß unter solchen Umständen eine Niere gelegentlich wohl ihre maximale Konzentrationsfähigkeit im Sinne von *Ambard* erreichen wird. Je tiefer vorher dieser individuell ja variierende Grenzwert lag, desto eher wird es zur R.-N-Erhöhung kommen. Andererseits müssen wir uns dabei aber der Befunde *Ambard's* erinnern daß eben dieses maximale Angebot von Harnstoff an die Niere wieder eine Schädigung dieses Organes bedingen kann. *Nonnenbruch* kam auf einem ganz anderen Wege als *Wagner* zu der Ansicht, daß ein hoher R.-N kein Beweis für eine N-Retention zu sein brauche. Nach Harnstoffgaben per os fand sich nämlich gelegentlich ein erhöhter R.-N im Blute, nachdem schon die ganze zugeführte Menge Harnstoff wieder ausgeschieden war. Schon *Monakow* hatte ähnliche Erwägungen aus seinen Befunden abgeleitet. Auch *Folin*, *Denis* und *Seymour* glauben nach Versuchen an Nephrosklerosen, daß der Reststickstoffgehalt des Blutes auch durch den Grad des Eiweißabbaues beeinflußt werde. Es sei hier darauf hingewiesen, daß bei der Pneumonie ein erhöhter Fibrinogen- und R.-N-Wert anscheinend ziemlich gleichzeitig bei der Entfieberung rasch zur Norm absinken, worauf nun die starke Harnstoff-Ausschwemmung einsetzt.





Die Frage der Beziehungen von Fibrinogen und Blutharnstoff, der ja einen beträchtlichen Teil des R.-N ausmacht, regt uns noch zu einer zweiten, einstweilen wohl noch hypothetischen, trotzdem aber vielleicht bedeutungsvollen Überlegung an. Wir haben in früheren Mitteilungen gezeigt, daß im Reagensversuch Harnstoff in Konzentrationen, in welchen er nicht allzu selten im menschlichen Blute anzutreffen ist, bereits einen deutlichen Einfluß auf die Flockbarkeit des Fibrinogens ausübt. Er vermag die Ausfällbarkeit dieser Eiweißfraktion durch Kochsalz, Alkohol, Hitze aufzuheben. Eine solche Stabilisierung des Fibrinogens geht nun nach der Anschauung von *Herzfeld* und *Klinger* mit erhöhtem Zerfall einher, wofür im Versuche allerdings exakte Beweise noch fehlen, da nur eine veränderte Quellung der Kolloide unter Einwirkung des Harnstoffes feststeht. Ist diese Hypothese aber richtig, so bewirkt bei Uraemie der durch die Erhöhung des R.-N beschleunigte Zerfall der grobdispersen Eiweißteile seinerseits wieder eine Vermehrung des wichtigsten Endproduktes, des Harnstoffes. Da gleichzeitig dessen Ausscheidung durch die Nieren daniederliegt, entsteht so ein Circulus vitiosus, der vielleicht gelegentlich an dem raschen Ausbruch einer Urämie beteiligt ist. Auch aus der Literatur lassen sich für die eben entwickelte Hypothese gewichtige Stützen finden. Dieses Problem ist allerdings sehr kompliziert (siehe *Volhard*, Theorie der Urämie). Mit dem Eintreten der Urämie tritt ein rapider Muskelschwund auf, der die Annahme eines toxischen Eiweißzerfalles nahelegt (*Bradford*, *Senator*, *Richter*, *v. Noorden*, *Volhard*). Im Serum nehmen die Globuline ab, was *Lange* mit der „lyophilen" Fähigkeit des Harnstoffes in Zusammenhang bringt. Die bereits früher erwähnte verzögerte Blutgerinnung dürfte mit der Beeinflussung des Fibrinogens durch den abnorm reichlich vorhandenen Harnstoff in Beziehung stehen. Wir finden also Anhaltspunkte für einen Einfluß des vermehrten R.-N auf die fixen Körperzellen und auf die zirkulierenden grobdispersen Eiweißkörper. Es braucht dabei wohl kaum der Erwähnung, daß aus dieser Überlegung über die toxische Wirkung von Harnstoffstauung nicht etwa der Schluß gezogen werden darf, daß das gesamte klinische Bild der Urämie nur mit dem Harnstoff zusammenhänge. Der Einfluß anderer Endprodukte des Eiweißstoffwechsels auf die Stabilität der grobdispersen Eiweißteilchen ist aber unseres Wissens nur wenig untersucht.

Wir wollen diesen Abschnitt nicht schließen, ohne darauf hinzuweisen, daß die getroffene Wahl des Harnstoffes als Paradigma der Endprodukte des Eiweißstoffwechsels wohl dadurch berechtigt ist, daß er quantitativ unter den verschiedenen Eiweißschlacken an



erster Stelle steht, andererseits aber willkürlich ist, als vielleicht auch andere Stoffe ähnlichen Gesetzen folgen.

Weiter bedürfen die vorgelegten Befunde in einer weiteren Richtung einer Ergänzung. Zur besseren Klärung der besprochenen Stoffwechselvorgänge müssen im Hinblick auf den regen Austausch vieler Stoffe zwischen Blut und Geweben neben den Blut- und Harneiweißbildern auch „Gewebseiweißbilder" studiert werden. Als Beispiel der Bedeutung derselben für das Verständnis der dargelegten Befunde sei das von *Berad* erhobene Ergebnis betont, daß bei Nephrosen trotz normalem R.-N im Blute der R.-N in den Geweben stark erhöht ist. Dies erhellt den Zusammenhang zwischen der Fibrinogenanreicherung im Plasma und der Harnstoffausschwemmung im Harne. Vielleicht liefert die von *Gännslen* und *Müller* ausgearbeitete Methode des Studiums des Kantharidinblaseninhaltes hierfür einen brauchbaren Weg.

Die dargelegten Untersuchungen führten zu folgenden Schlußsätzen:

1. Schwankt bei gesunder Niere im Laufe eines Tages der Fibrinogenspiegel des Plasmas, so ändert sich gleichsinnig die Konzentration der Harnstofffraktion des Urins.

2. Schwankt bei kranker Niere im Laufe eines Tages der Fibrinogenspiegel des Plasmas, so ändert sich — falls das Fibrinogen vermehrt ist — gleichsinnig die Konzentration des Eiweißes und der Harnstofffraktion des Urins.

3. Nephrosen mit starker Albuminurie haben einen außerordentlich hohen Fibrinogengehalt des Plasmas. Gleichzeitig ist das Verhältnis der Globuline zu den Albuminen zugunsten der ersteren verschoben. Die hohe Harnstoffkonzentration des Urins steht mit dem vermehrten Fibrinogengehalt des Plasmas in Beziehung.

4. Nephritiker mit Albuminurie zeigen einen gegen die Norm mehr oder weniger erhöhten Fibrinogengehalt des Plasmas. Die Albuminurie der Nierenkranken ist der Ausdruck eines vermehrten Eiweißzerfalles bei gleichzeitigem Bestande einer erhöht eiweißdurchlässigen Niere.

5. Sinkt bei Nierenkranken der Fibrinogenspiegel des Plasmas unter einen bestimmten, individuell verschiedenen Wert, so schwindet die Albuminurie. Es läßt sich auf diese Weise ein objektiver Maßstab für die Eiweißdurchlässigkeit der Niere finden.

6. Mit Hilfe sogenannter Blut- und Eiweißbilder gelingt es, eine ungefähre Übersicht über den jeweiligen Zerfall des Körpereiweißes bei verschiedenen krankhaften Zuständen zu erlangen.



Literaturverzeichnis.

Abderhalden: Lehrb. d. physiol. Chemie. — *Achard, Touraine* und *St. Giroud* nach *Reiß.* — *Albu* nach *Rumpel.* — *Alder:* Zeitschr. f. Tuberku.. **31**. 1920. — *Ambard:* Physiol. norm. et path. des reins. 1920. — *Andral* und *Gavarret* nach *Langstein* und *Mayer.* — *Askanasi:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **59**. 1897. — *Aufrecht:* Die Lungenentzündungen. 1899. — *Bang* nach *Hammarsten.* — *Bartels* nach *Volhard.* — *Bequerel* und *Rodier* (1845) nach *Langstein.* — *Berggrün* nach *Langstein.* — *Bernert, A.:* Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **49**. — *Boehme:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **103**. 1911. — *Borad:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**. 1922. — *Bradford* nach *Volhard.* — *Collier:* Brit. med. Journ. 1907. — *De la Camp* nach *Brugsch-Kraus* **3**. — *Cohn:* Dtsch. med. Wochenschr. 1922. — *Csátary:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **48**. 1891. — *Dienst:* Arch. f. Gyn. **109**. 1918. — *Epstein:* Amer. Journ. med. science. 1922. — *Edlefsen:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **7**. — *Elliotson:* Med. Gaz. London. 1830. — *Eppinger* in *Brugsch-Kraus:* **6** — *Erben:* Zeitschr. f. klin. Med. **57**. — *Falta:* Wien. Arch. **2**. — *Feigl:* Zeitschr. f. exp. Med. **12**. 1921. Arch. f. exp. Pathol. **83**. 1918. — *Folin* nach *Hammarsten.* — *Folin, Denis* und *Seymour:* Arch. of int. med. **13**. 1914. — *Frisch:* Beitr. z. klin. Tuberkul. **48**. 1921. — *Gaensslen* und *Müller:* Münchn. med. Wochenschr. 1922. — *Gram:* Acta med. scand. **56**. 1922. — *Graves:* Med. Gaz. London. 1831. — *Groß:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **86**. — *Halliburton:* Journ. of Physiol. 7. — *Hammarsten:* Lehrb. f. physiol. Chemie. 1922. — *Herzfeld* und *Klinger:* Biochem. Zeitschr. **83**. — *His:* Med. Klin. 1918. — *Hoefft:* Vers. d. Naturf. u. Ärzte. 1913. — *Hoffmann* nach *Rohrer.* — *Huppert* nach *Aufrecht.* — *Jacksch* nach *Wagner.* — *Jürgens* in *Brugsch-Kraus:* **1**. — *Joachim* nach *Rohrer.* — *Karvonen* nach *Volhard.* — *Kisch:* Klin. Wochenschr. 1922. — *Kollert:* Urol. Kongreß Wien. 1921. — *Kollert* und *Starlinger:* Wien. klin. Wochenschr. 1922. — *Korányi* in *Schwalbe:* Therap. Irrtümer. — *Kottmann:* Korrbl. Schw. Ä. 1907. — *Krösing:* Arch. f. Gynäkol. **94**. 1911. — *Lakschewitz* 1892 nach *Langstein.* — *Landois-Rosemann:* Lehrb. f. Physiol. 1919. — *Landberg:* Arch. f. Gynäkol. **92**. 1910. — *Lange:* Klin. Wochenschr. 1922. — *Langstein* und *Mayer:* Hoffmeisters Beitr. **5**. 1904. — *Lewinski:* Pflügers Arch. f. d. ges Physiol. **100**. 1903. - *Lichtwitz:* Die Praxis d. Nierenkrankh. 1921. — *Marshal* und *Davis* nach *F. Müller.* *Meillet* und *Bidout* nach *Wagner.* — *Michaud* nach *Wagner.* — *Mörner* nach *Lichtwitz.* — *Monakow:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **115**. 1914. — *F. Müller:* Veröff. militär. Sanitätswesen, H. 65. 1917. — *P. Th. Müller* nach *Landois.* — *Munk:* Phathol. u. Klinik d. Nephrose. 1918. — *Mya* und *Vizeglio* 1888 nach *Csatary.* — *Nägeli:* Blutkrankh. 1919. — *Nasse:* Arch. f. Gynäkol. **10**. 1876. — *Naunyn* nach *Richter.* — *Nobécourt* nach *Wagner.* — *Nonnenbruch:* Arch. f. exp. Phathol. **89**. 1821. — *Pfeiffer* nach *Landberg.* — *Pollitzer:* Ren juvenum. — *Popp* nach *Erben.* — *Posner:* V. Arch. **79** und **104**. — *Pregl:* Die quant. org. Mikroanalyse. 1917. — *Pribram* und *Robitschek* 1869 nach *Richter.* — *Reiß:* Ergebn. d. inn. Med. **10**. 1913. Zeitschr. f. klin. Med. **80**. 1914. — *Reye* 1898 nach *Landstein.* — *Richter* in *Oppenheimer:* Handb. d. Biochem. **4**, 2. — *Rohrer:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **121**. 1917. — *Rosenstein* nach *Strauß.* — *Rotky:* Zeitschr. f. Heilk. 1907. — *Rumpel:* Kongress f. inn. Med., Warschau. 1916. — *Schmidt* nach *Erben.* — *Senator:* Virchows. Arch. f. d. pathol. Anat. u. Physiol **60**. — *Starlinger:* Biochem. Zeitschr. **114**, 122, 123. 1921. — *Steyskal:* Wien. klin. Wochenschr. 1908. — *Stortz* nach *Strauß.* — *Stolte:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **83**. 1905. — *Strauß* in *Brugsch-Kraus:* **7**. — *Veil* nach *Nägeli.* — *Vogel* nach *Richter.* — *Volhard:* Die doppelseitigen hämatol. Nierenerkr. 1918. — *Wagner:* Wien. Arch. f. inn. Med. **1**. 1920. — *Whipple* nach *Nägeli.* — *Winternitz:* Arch. f. Dermatol. u. Syphil. **93**, 1908 u. **101**. 1910. — *Wu:* Journ. biol. Chem. **51**. 1922. — *Zangemeister* nach *Landberg.*



Klinisch experimentelle Untersuchungen über Blutserumkonzentration bei Arsenkuren.

Von

Dr. Heinrich Zimmer.

(Aus der inneren Abteilung des Krankenhauses Berlin-Wilmersdorf [Leitender Arzt: Prof. *R. von den Velden*].)

Mit 10 Kurven im Text.

(*Eingegangen am 25. Juli 1922.*)

Unsere theoretischen Vorstellungen über die Pharmakodynamik des Arsens lassen noch manche Frage ungeklärt und es muß uns deshalb jede Methode willkommen sein, die geeignet ist, die wissenschaftliche Erklärung der klinischen Erscheinungen zu fördern. Nach den Erfahrungen der Klinik, sowie den Ergebnissen des Experimentes muß man dem Arsen sowohl eine reizende, als auch unter entsprechenden Bedingungen eine hemmende, lähmende, zerstörende Wirkung zuschreiben, welch letztere ja vor allem in dem Einfluß auf neoplastische Zellkomplexe ihren Ausdruck findet.

Für das Arsen als Roborans und Tonicum sind es vor allem zwei Hauptpunkte, die für die Beurteilung des Erfolges einer Arsenkur maßgebend sind, nämlich: *die Veränderung des Blutbildes im Sinne einer Vermehrung der Erythrocyten und die Zunahme des Körpergewichtes unter Fettansatz.*

Man hat früher auf Grund nicht eindeutiger Stoffwechselversuche dem Arsen in kleinen Dosen eine oxydationshemmende Wirkung zugeschrieben, allein Untersuchungen der *Noorden*schen und *Clötta*schen Schule[1]) ergaben zwar eine Eiweißeinsparung und eine Zunahme des Fettgehaltes, aber keine verminderte Oxydationsenergie der Zellen. Wenn auch durch diese Untersuchungen ein echter Stoffansatz festgestellt war, so ließen doch mancherlei klinische Erfahrungen, wie der oft nur temporäre Erfolg einer Arsenkur, sowie der innerhalb kurzer Zeit ziemlich erhebliche Gewichtsanstieg und sonstige Erscheinungen die Frage aufwerfen, ob die Gewichtsveränderungen zu einem nicht unerheblichen Teil durch Änderungen im Wassergehalt des Organismus bedingt seien. Auf diese Vermutung führten auch die Ergebnisse von Versuchen, die *von den Velden*[2]) über den Wasserhaushalt des Organismus bei der Antipyrese angestellt hatte.



Am nächstliegendsten zum Studium der Verhältnisse des Wasserhaushaltes erscheint die einfache Aufstellung einer *Wasserbilanz* aus der Flüssigkeitsaufnahme und Abgabe während einer Arsenkur, allein diese Methode bietet zu große Fehlerquellen. Eine andere Möglichkeit, der Frage näher zu kommen, bietet die *refraktometrische* Untersuchung des Wassergehaltes des Blutserums. Nach den Arbeiten von *Reiß*[3]) läßt sich aus der vergleichenden Betrachtung des Eiweiß- bzw. Wassergehaltes des Blutserums mit regelmäßigen Körpergewichtsfeststellungen entscheiden, ob eine echte oder auf Wasserretention beruhende Gewichtszunahme vorliegt. Ich führte deshalb über längere Zeit sich hinziehende *refraktometrische Blutserumuntersuchungen* bei *chronischen Arsenmedikationen* durch, um der Verhältnissen des Wasserhaushaltes während der Arsenkur näher zu kommen.

Die Untersuchungen wurden in der Art vorgenommen, daß jeden zweiten Tag morgens in nüchternem Zustande unter möglichst gleichen Bedingungen ohne vorherige Desinfektion der Einstichstelle, der Fingerbeere Capillarblut entnommen, in U-förmige Röhrchen aufgesaugt, zentrifugiert und das Serum *refraktometrisch* auf seinen Eiweißgehalt untersucht wurde. Wie schon *Reiß* erwähnt, macht es für vergleichende Untersuchungen des Wassergehaltes keinen Unterschied, ob man Blutplasma oder Serum benützt. Zugleich wurde morgens nüchtern in Abständen von 2 bis 3 Tagen das *Körpergewicht* möglichst genau bestimmt. Allerdings wird man ja bei der Blutentnahme aus der Fingerbeere (Capillarblut) kein reines Serum, sondern dasselbe mehr oder minder gemischt mit Gewebsflüssigkeit erhalten, aber da die Blutserumkonzentration der Konzentration der Gewebsflüssigkeit an dieser Entnahmestelle parallel geht, kommt diese Fehlerquelle für die vorliegenden Reihenuntersuchungen wohl kaum in Betracht. Nur bei *Stoffaustauschuntersuchungen zwischen Blut und Gewebe*, bei akuten Gleichgewichtsstörungen durch intravenöse Injektion hochprozentiger Lösungen von Kochsalz und anderen Salzen, wo es darauf ankommt, die Veränderungen des Refraktometerwertes *im Serum allein* innerhalb einer gewissen kurzen Zeit zu beobachten, darf dieser Faktor als Fehlerquelle nicht vernachlässigt werden (Kontrolluntersuchungen am venösen Blut). Als Arsenpräparate wurden *stomachal: Dürkheimer Max-Quelle* und *Fowlersche Lösung* und *subcutan Solarson* verwendet. Die Ergebnisse der Untersuchungen seien in folgenden Tabellen und Kurven mitgeteilt.

Als **Vorversuch** wurde zunächst der Verlauf von Eiweißkonzentration und Gewicht bei zwei unter möglichst reichlicher Nahrungsaufnahme ohne bestimmtes Vorherrschen einer reinen Fett-Eiweiß- oder Kohlenhydraternährung stehenden Patientinnen untersucht, um festzustellen, wie sich der Refraktometerwert des Serums unter reiner gemischter Mast (wie sie ein städtisches Krankenhaus zur Zeit erlaubt) verhält und ich fand in beiden Fällen den schon von *Reiß*[4]) angegebenen Verlauf bestätigt: *während das Gewicht steigt, bleibt die Blutserumkonzentration von kleinen Schwankungen abgesehen im großen und ganzen konstant.*

Fall 1. **24 Jahre alte Patientin mit abgelaufener leichter Bronchitis ohne sonstigen pathologischen Befund der inneren Organe. 19tägige Mastkur.**

Datum	Gewicht in kg	Eiweiß %
8. X.	47,0	8,47
9. X.	—	—
10. X.	47,0	8,28
11. X.	47,0	8,172
12. X.	—	—
13. X.	47,6	8,28
14. X.	—	—
15. X.	48,0	8,366
16. X.	—	—
17. X.	48,0	7,778
18. X.	—	—
19. X.	48,5	8,601
20. X.	—	—
21. X.	48,5	8,28
22. X.	—	—
23. X.	48,9	8,708
24. X.	—	—
25. X.	49,3	8,708
26. X.	49,4	8,622

Gewichtszunahme in 19 Tagen: 2,4 kg Refraktometerwert bleibt mit Ausnahme der Schwankung vom 15. X. bis 19. X. nahezu konstant.

Fall 2. **27jährige Frau mit chronischer Arthritis ohne sonstigen krankhaften organischen Befund. 18tägige Mastkur.**

Datum	Gewicht in kg	Eiweiß %
26. X.	50,5	8,92
27. X.	50,5	8,92
29. X.	50,6	8,92
31. X.	51,1	9,12
1. XI.	51,1	
2. XI.		9,05
3. XI.	52,1	8,97
5. XI.	52,1	8,85
7. XI.	52,1	9,02
9. XI.	52,2	8,92
10. XI.	52,0	9,13
12. XI.	52,3	9,0

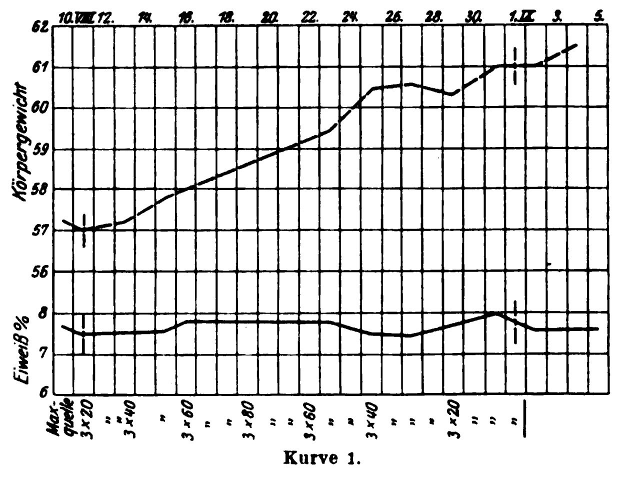
Gewichtszunahme in 18 Tagen 1,8 kg Blutserumkonzentration behält den gleichen Wert.

Es folgen die Resultate, die bei Verabreichung der uns freundlichst zur Verfügung gestellten *Dürkheimer Maxquelle* erzielt wurden. Die Maxquelle in Dürkheim (Pfalz) ist ein erdmuriatischer Kochsalzsäuerling, dessen Gehalt an As_2O_3 im Liter 19,5 m beträgt. Die Medikation wurde in der aus den beigefügten Protokollen und Kurven ersichtlichen Form durchgeführt.



Fall 3. 18 jähriges Mädchen, das wegen allgemein nervöser Beschwerden, sowie Ödemen an beiden Knöcheln das Krankenhaus aufsuchte. Die inneren Organe und das Nervensystem waren ohne krankhaften Befund, die geschwollenen Knöchel hatten ihre Ursache in Plattfußbeschwerden. Patientin war von sehr pastösem Habitus. Es bestand keine wesentliche Anämie: Hb. 65 %, Erythrocyten 4,2 Millionen, F. J. 0,7. Immer fieberlos, W.-R. neg. Patientin erhielt Maxquelle, die immer gut vertragen wurde. Die Gesamtmenge des während der 22 tägigen Kur zugeführten As_2O_3 betrug **57,33** mg.

Datum	Medikation	Gewicht in kg	Eiweiß %	Bemerk.
10. VIII.		57,3	7,85	
11. VIII.	3 · 20 ccm Maxquelle	57,0	7,55	
13. VIII.	3 · 20 „ „	57,2	7,65	
14. VIII.	3 · 40 „ „			
15. VIII.	3 · 40 „ „	57,9	7,63	
16. VIII.	3 · 60 „ „	58,0	7,76	
19. VIII.	3 · 80 „ „	58,0	7,85	
21. VIII.	3 · 80 „ „	59,1	7,85	
23. VIII.	3 · 60 „ „	59,3	7,76	
25. VIII.	3 · 40 „ „	60,5	7,63	
27. VIII.	3 · 40 „ „	60,6	7,65	
29. VIII.	3 · 20 „ „	60,4	7,68	
31. VIII.	3 · 20 „ „	61,0	8,01	
2. IX.		61,0	7,63	
4. IX.		61,5	7,63	



Kurve 1.

Wie aus dem Protokoll ersichtlich, stieg das Körpergewicht in 22 Tagen von 57 kg auf 61 kg und zwar ziemlich gleichmäßig. Die Blutserumkonzentration hielt sich während dieser Zeit, von einigen Schwankungen abgesehen, fast auf gleicher Höhe von 7,54 % bei Beginn und 7,63 % am Ende der Kur. Die vom 23. VIII. bis 29. VIII. ersichtliche Gewichtsschwankung ist von einem entsprechenden Verlauf der Refraktometerkurve im Sinne einer Wasserretention begleitet. Sicher handelt es sich in diesem Fall um einen zum größten Teil echten Stoffansatz (vgl. Fall 1 und 2) unter Arsen. Eine Beteiligung des Wasserhaushaltes, soweit er refraktometrisch im Blutserum festzustellen ist, kann nur vom 23. VIII. bis 29. VIII. ersehen werden.

Fall 4. **Patientin mit allgemeiner Defatigatio und nervösen Beschwerden. Innere Organe o. B. Hb. 75 %, Erythroc. 5,2 Mill. F. J. 0,75. W.-R. neg. Immer fieberlos. Erhält als Roborans Maxquelle. Während der Kur keine Magen-Darmstörungen, guter Appetit. Dauer der Kur 26 Tage. Menge des in dieser Zeit zugeführten As_2O_3 63,76 mg.**

Datum	Medikation in ccm	Gewicht in kg	Eiweiß %	Bemerk.
16. IX.		49	8,28	
19. IX.		50	8,28	
21. IX.		50,13	8,28	
22. IX.		50,5	8,28	
24. IX.	3·10	50,8	8,43	
25. IX.	3·20			
26. IX.	3·20	51,1	8,194	
28. IX.	3·20	50,7	8,064	
29. IX.	3·40			
30. IX.	3·40	50,8	8,515	
1. X.	3·40		8,4	
2. X.	3·60	51,4	8,494	
4. X.	3·60	52,3	8,344	
5. X.	3·80			
6. X.	3·80	52,4	8,28	
8. X.	3·80	52,6	8,064	Menses
9. X.	3·60		8,064	Menses
10. X.	3·60	52,5	8,87	Menses
12. X.	3·40	53,0	7,848	Menses
14. X.	3·40	53,1	7,912	
15. X.	3·20			
17. X.	3·20	53,4	8,28	
18. X.	3·10			
19. X.	3·10	53,8	8,624	
21. X.		53,8	8,494	

Kurve 2.

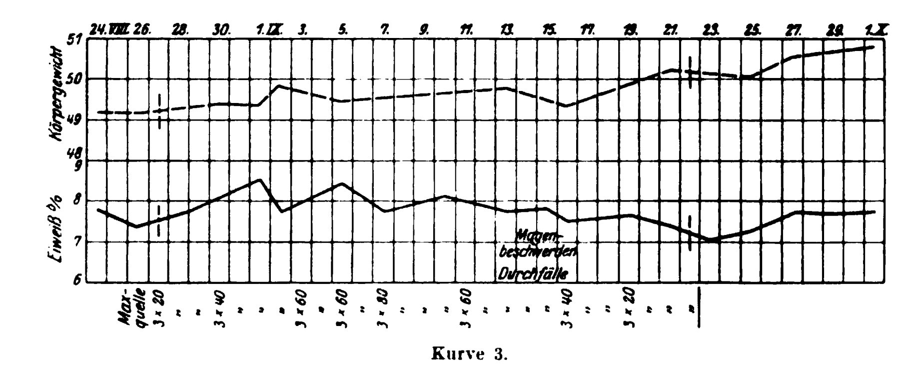
Die schon vor Beginn der Kur aus Kurve und Tabelle ersichtliche Gewichtszunahme setzte sich auch während der Arsenmedikation zunächst in demselben Maße fort, von einer Schwankung (26. IX. bis 30. IX.) abgesehen. Gewichtszunahme während der 26tägigen Kur von 50,8 kg auf 53,8 kg, also 3 kg. Refraktometerwert zeigt bis ca. zum Höhepunkte der Kur am 8. X. außer der Zeit vom 28. IX. bis 30. IX. die Tendenz zum Sinken. (Konzen-

trationsabnahme vom 24. IX. bis 8. X. 0,4 %), um dann nach der Schwankung vom 8. X. bis 12. X. wieder zu steigen. Bei Vergleich beider Kurven finden wir eine offenbar auf Wasserretention beruhende Gewichtszunahme vom 30. IX. bis 8. X. bzw. 12. X. Für das Verhalten der Konzentrationskurve vom 8. X. bis 12. X. sind vielleicht die Menses verantwortlich zu machen (veränderter Wasserhaushalt durch gestörte NaCl-Bilanz). *von den Velden*[5]) fand bei Epilepsiekranken zur Zeit der Menstruation eine Störung der NaCl-Ausfuhr und damit indirekt auch des Wasserhaushaltes des Körpers. Der Verlauf vom 8. bis 12. X. prägt sich auch in der Gewichtskurve im Sinne einer Änderung der Wasserbilanz aus. Doch müßte man bei einer reinen Störung des Wasserhaushaltes, bei einer Konzentrationserhöhung von 0,8 % einen stärkeren Gewichtssturz als wie 100 g erwarten. Jedenfalls fand hier in dieser Zeit vielleicht unter dem Einfluß der Menses auch eine wechselnde Verteilung des Wassers im Organismus statt.

Es handelt sich sicher in diesem Fall um eine Kombination von echter Gewichtszunahme mit durch Wasserretention im Körper bedingter. Der Einfluß des Wasserhaushaltes tritt besonders vom 30. IX. ab in Erscheinung. Vom 12. X. ab dann gleichsinniges Ansteigen beider Kurven (echter Stoffansatz, vielleicht auch Nachlassen der wasserretinierenden Arsenwirkung bei *fallenden* Arsendosen).

Fall 5. 27 jährige Frau, die kurz vor der Krankenhausaufnahme eine akute Gastro-Enteritis durchgemacht hatte und wegen allgemeiner Defatigatio aufgenommen wurde. Innere Organe sowie Nervensystem zur Zeit der Aufnahme ohne pathologischen Befund, Hb. 70 %, Erythroc. 4,4 Mill., F. J. 0,8. Patientin erhielt als Roborans Maxquelle. Die Dauer der Kur betrug 27 Tage und die Gesamtmenge des in dieser Zeit zugeführten As_2O_3 70,2 mg.

Datum	Medikation in ccm	Gewicht in kg	Eiweiß %	Bemerk.
24. VIII.		49,2	7,848	
26. VIII.		49,2	7,416	
27. VIII.	3·20			
28. VIII.	3·20	49,3	7,7	
30. VIII.	3·40	49,4	8,1	
1. IX.	3·40	49,3	8,494	
2. IX.	3·40	49,8	7,848	
3. IX.	3·60			
5. IX.	3·60	49,5	8,333	
7. IX.	3·80	49,6	7,848	
10. IX.	3·80	49,7	8,1	
11. IX.	3·60			
13. IX.	3·60	49,8	7,78	Durchfall
15. IX.	3·60		7,826	Magenbeschwerden
16. IX.	3·40	49,4	7,427	
19. IX.	3·20	49,9	7,643	
21. IX.	3·20	50,2	7,278	
23. IX.		50,1	6,98	
24. IX.		50,1		
25. IX.		50,1	7,211	
27. IX.		50,6	7,632	
29. IX.		50,6	7,632	
31. IX.		50,8	7,642	



Kurve 3.

Während der Arsenmedikation nahm das Körpergewicht nur um 0,9 kg zu. Die Blutserumkonzentration zeigte unter erheblichen Schwankungen eine Konzentrationsabnahme um 0,43 % von Beginn bis Ende der Kur. Vom 25. VIII.—1. IX., also im Beginn stieg die Konzentration zunächst um 1 % bei geringer Gewichtszunahme um 100 g, also fast Konstanz des Körpergewichtes bei Eindickung des Blutes (Wasserverlust bei gleichzeitigem echten Stoffansatz). Nach der Anamnese hatte Patientin ca. 8 Tage vor Beginn der Kur eine Gastro-Enteritis durchgemacht, im Krankenhaus sind aber keine Durchfälle mehr beobachtet worden, so daß der in der Kurve sich ausdrückende Wasserverlust klinisch nicht geklärt ist. Zwischen 1. IX.—5. IX. ist eine deutliche von einer Störung der Wasserbilanz abhängige Gewichtsschwankung wahrzunehmen gewesen. Vom 5. IX. ab ist bis zum Ende der Kur eine deutliche Tendenz der Refraktometerkurve zum Sinken zu bemerken. Die Maxima, der im Verlauf der Kurve bemerkbaren Konzentrationsschwankungen, erreichen einen immer tieferen Wert, dabei mäßiges Steigen der Körpergewichtskurve, abgesehen vom 13. IX.—16. IX. Die Gewichtsabnahme in dieser Zeit hat ihre Ursachen wahrscheinlich in leichten Magen-Darmstörungen, dadurch verminderter Nahrungsaufnahme und leichten Durchfällen. Zugleich bleibt der vorher sinkende Refraktometerwert vom 13. IX.—15. IX. nahezu konstant. (Es strömt aus dem Gewebe ins Serum immer so viel Wasser nach, als durch die leichten Durchfälle ausgeschieden wird.)

Auch in Kurve 5 tritt also der Einfluß der Wasserbilanz auf Änderungen des Gewichtes unter Arsen deutlich in Erscheinung.

Die refraktometrische Methode bot nun noch insofern Vorteile, als sie gestattete, in verschiedenen Stadien der Arsenkur den *Ablauf akuter Gleichgewichtsstörungen zwischen Blut und Gewebe* innerhalb kurzer Zeit zu studieren, und hieraus Schlüsse auf eine durch Arsen eventuell veränderte Reaktionsfähigkeit des Gewebes auf solche Eingriffe hinsichtlich Zeit und Intensität zu ziehen.

Es wurden deshalb in Fall 5 *zwei akute Versuche* vorgenommen; der erste im Beginn der Kur nach 7 Tagen, der zweite nach 17 Tagen. Es wurden beidemale *20 ccm 10 proz. sterile Kochsalzlösung intravenös injiziert* und die Änderungen des Refraktometerwertes innerhalb der nächsten vier Stunden beobachtet. Über den Effekt siehe Tabellen und Kurven.

Versuch 1. 2. IX. — — — — — — — — —

	Skala	Eiweiß %
Vorbestimmung	58,0	7,85
20 ccm 10proz. Kochsalzlösung intravenös		
5 Min. post Injekt.	57,0	7,632
10 „ „ „	56,8	7,588
20 „ „ „	55,6	7,329
30 „ „ „	57,0	7,632
1 Std. „ „	57,0	7,632
2 „ „ „	57,4	7,718
3 „ „ „	57,0	7,632
4 „ „ „	57,0	7,632

Versuch 2. 13. IX. — ———————

	Skala	Eiweiß %
Vorbestimmung	57,9	7,826
20 ccm 10proz. Kochsalzlösung intravenös		
5 Min. post Injekt.	56,5	7,624
10 „ „ „	54,6	7,119
20 „ „ „	54,1	7,005
30 „ „ „	54,6	7,763
1 Std. „ „	55,0	7,2
2 „ „ „	56,0	7,416
3 „ „ „	54,6	7,136
4 „ „ „	57,0	7,632

Kurve 4.

Beim ersten Versuch war der stärkste Grad der Verdünnung nach 20 Minuten erreicht, und zwar betrug er 0,5 %. Nach 30 Minuten war der Refraktometerwert wieder um 0,3 % gestiegen und es hielt sich diese Verdünnung auch noch nach einer Stunde. Nach 2 Stunden betrug die Konzentration 7,72 %, nach 3 Stunden 7,63 % und nach 4 Stunden ebenfalls.

Im zweiten Versuch war der höchste Verdünnungseffekt ebenfalls nach 20 Minuten erreicht, und zwar fiel der Refraktometerwert um 0,82 %. Nach 30 Minuten war der Anfangswert fast wieder erreicht, dann setzte eine neue Verdünnung ein, die sich auch in den nächsten 3 Stunden hielt und ihren tiefsten Grad nach 3 Stunden erreichte.

Wie aus dem Vergleich der beiden Kurven ersichtlich, waren die Amplituden der Ausschläge im zweiten Versuch größer als im ersten und auch der Verdünnungseffekt stärker und zeitlich länger. Die Annahme liegt sehr nahe, daß dieser verschiedene Verlauf im zweiten Versuch seine Ursache in einer größeren Labilität des Gleichgewichtszustandes zwischen Blut und Gewebe hatte. Vielleicht spielen hier Veränderungen der Quellungsverhältnisse des Eiweißes

sowie Änderungen der Zellmembranpermeabilität besonders der Gefäßendothelien und der Wassergehalt des Gewebes unter Arsen eine Rolle.

Fall 6. 56jährige Frau mit Magenscirrhus, sehr kachektisch und atrophisch, ohne Pylorusstenose, erhielt Dürkheimer Maxquelle in den üblichen Dosen. Die Dauer der Kur betrug 25 Tage, die Menge des in dieser Zeit gegebenen As_2O_3 *66,6 mg.*

Datum	Medikation in ccm	Gewicht in kg	Eiweiß %	Bemerk.
15. VI.		41,2	5,7	
17. VI.		41,2	5,648	
18. VI.	3·20			
19. VI.	3·20	41,4	4,703	
21. VI.	3·40		4,703	
22. VI.	3·40	43,3	5,226	
25. VI.	3·60	43,4	5,226	
26. VI.	3·60		5,248	
27. VI.	3·80		5,03	
28. VI.	3·60	42,4		
30. VI.	3·80	41,8	6,379	
1. VII.	3·60			
2. VII.	3·60	41,5	6,379	
5. VII.	3·40	43,4	4,921	
9. VII.	3·20	44,0	4,637	
13. VII.		44,0	4,812	

Kurve 5.

Die Betrachtung der Kurve zeigt uns, daß, während das Körpergewicht in 25 Tagen um 2,8 kg zunahm, im Blutserum ein Sinken des Eiweißgehaltes um ca. 0,86% eintrat (vgl. Anfangs- und Endwert der Serumkonzentration). Gleich nach Beginn der Kur erfolgte vom 18.—22. VI. ein sehr erheblicher Gewichtsanstieg von 41,2 auf 43,3 kg, also um 2,1 kg und zugleich, wenn auch in dem Maximalwert nicht ganz synchron mit dem Höhepunkt der Gewichtszunahme eine Verdünnung im Serum um 0,94%. Die sehr erhebliche Gewichtszunahme ist hier sicherlich auf eine Wasserretention im Organismus zurückzuführen und die Annahme ist wohl berechtigt, daß um diese Zeit eine gewisse kachektische Ödembereitschaft des Gewebes bestand, die unter der Wirkung des Arsens beschleunigt wurde. Unsere Kenntnisse über die Entstehung kachektischer Ödeme sind noch ziemlich dürftig, auf jeden Fall müssen wir diese

Ödeme als Störungen des Gewebsstoffwechsels auffassen, wozu vielleicht Schädigungen der Capillarendothelien, sowie die durch die Gewebsreduktion bedingte Verminderung der Gewebsspannung hinzutreten. Dazu kommt vielleicht auch eine Veränderung des Blutes infolge des allgemeinen Kräfteverfalls. Es ist klar, daß dem Arsen als Kapillar- und Zellgift eine beschleunigende Wirkung auf alle diese Faktoren zukommt. Für die große Schwankung zwischen 25. VI. und 5. VII. ist klinisch keine Ursache zu eruieren gewesen, es sei denn eine Ursache im Tumor selbst zu suchen (nach As?).

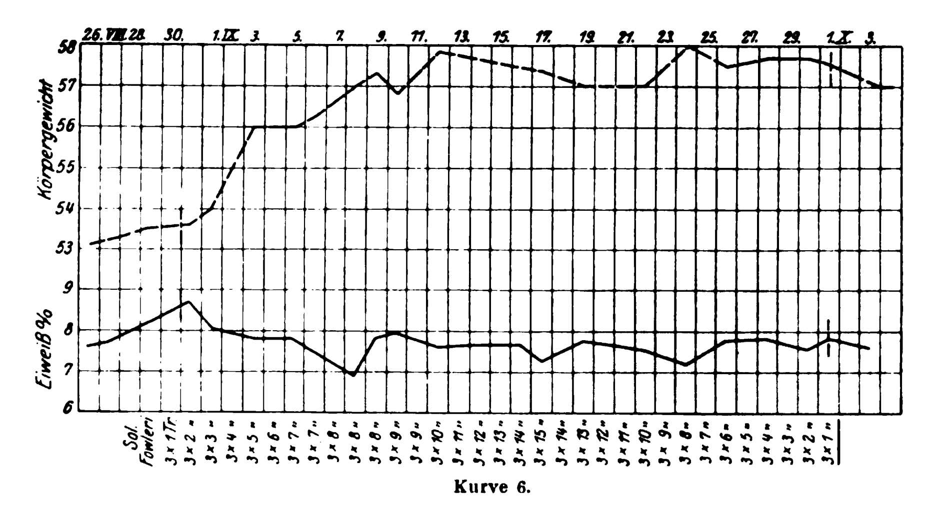
Es tritt in vorliegendem Fall ganz besonders deutlich unter der Einwirkung des Arsens eine *fast nur durch Wasserretention* bedingte Körpergewichtszunahme in Erscheinung.

Es folgen die Versuche mit *Fowlerscher Lösung*.

Fall 7. 19jähriger junger Mann, der wegen allgemeiner Schwäche und Unterernährung im Krankenhaus aufgenommen wurde. Die inneren Organe ergaben außer einer leichten Verschattung der rechten Spitze im Röntgenbild keinerlei krankhaften Befund. Es bestand starke peripherische Anämie, Hb. 66 %, Erythrocyt. 5,6 Mill., F. J. 0,6. Temperatur war dauernd normal. Zur Hebung seines Zustandes machte Patient eine Arsenkur mit Fowlerscher Lösung durch und zwar steigend von 3·1 bis 3·15 Tropfen täglich und wieder zurück. Die Dauer der Kur betrug 33 Tage.

Datum	Medikation	Gewicht in kg	Eiweiß %	Bemerk.
26. VIII.		53,1	7,56	
29. VIII.		53,5	8,2	
30. VIII.	3·1 Trpf. Sol. Fowl.			
31. VIII.	3·2 „ „ „	53,5	8,71	
1. IX.	3·3 „ „ „	54	8,1	
2. IX.	3·4 „ „ „	55		
3. IX.	3·5 „ „ „	56	7,84	
4. IX.	3·6 „ „ „			
5. IX.	3·7 „ „ „	56	7,76	
6. IX.	3·7 „ „ „			
7. IX.	3·8 „ „ „	57		
8. IX.	3·8 „ „ „		6,95	
9. IX.	3·8 „ „ „	57,3	7,76	
10. IX.	3·9 „ „ „	56,8	7,86	
12. IX.	3·10 „ „ „	57,8	7,61	
14. IX.	3·12 „ „ „		7,62	
15. IX.	3·13 „ „ „	57,6		
16. IX.	3·14 „ „ „	57,5	7,67	
17. IX.	3·15 „ „ „	57,3	7,2	
19. IX.	3·13 „ „ „	57	7,66	
21. IX.	3·11 „ „ „	57	7,63	
22. IX.	3·10 „ „ „	57	7,5	
24. IX.	3·8 „ „ „	58	7,2	
26. IX.	3·6 „ „ „	57,6	7,7	
28. IX.	3·4 „ „ „	57,7	7,85	
30. IX.	3·2 „ „ „	57,7	7,63	
1. X.	3·1 „ „ „		7,8	
2. X.	—	—	—	
3. X.	—	—	7,6	
4. X.	—	57	—	





Kurve 6.

Bei Betrachtung der Kurve sieht man schon einige Tage vor Beginn der Kur einen Verlauf im Sinne eines echten Stoff-(Eiweiß-)Ansatzes [*Reiß*[4]]. Die Gewichtszunahme während der 33tägigen Kur betrug 4,2 kg, dabei sank die Eiweißkonzentration im Blutserum von 8,71 bis 7,63 %, also um ca. 1,1 %. Sofort nach Einsetzen der Arsenmedikation erfolgte starker Gewichtsanstieg unter gleichzeitiger Verdünnung bis 8. IX. um 1,76 %. Vom 8. IX.—10. IX. wieder Eindickung des Serums um 0,91 %, der eine Gewichtsabnahme vom 9. IX.—10 IX. von 0,5 kg entsprach. Das langsame Sinken des Körpergewichts vom 12. IX.—22. IX. ist auf die während dieser Zeit bestehende Appetitlosigkeit und infolgedessen mangelhafte Ernährung (verursacht durch die Fowlersche Lösung) zurückzuführen. Vom 16. IX.—19. IX. handelte es sich sicher um Wasserverschiebungen innerhalb des Organismus, für die eine Ursache klinisch nicht in Erscheinung trat.

Wir sehen also außerordentlich deutlich, wie unter der Arsenmedikation, allerdings unter erheblichen Schwankungen, eine Gewichtszunahme, die zu einem recht erheblichen Teil auf Wasserretention im Körper beruhte, eintritt.

Es wurden in diesem Fall am 6. Tage der Kur und am 18. Tage *akute Gewichtsstörungen* wie in Fall 5 (s. S. 332) vorgenommen.

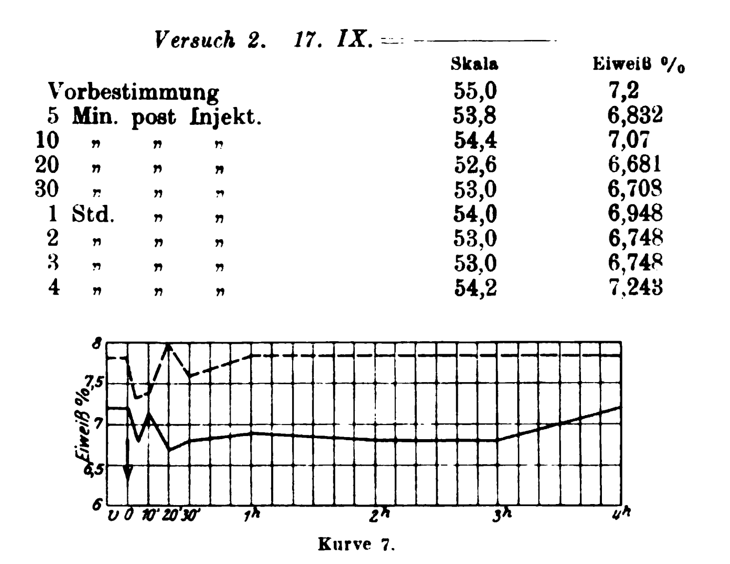
Versuch 1. 5. IX.

	Skala	Eiweiß %
Vorbestimmung	57,6	7,76
20 ccm 10proz. Kochsalzlös. intravenös		
5 Min. post Injekt.	55,6	7,329
10 „ „ „	56,0	7,416
20 „ „ „	59,0	8,064
30 „ „ „	56,5	7,624
1 Std. „ „	58,0	7,848
2 „ „ „	58,0	7,848
3 „ „ „	58,0	7,848
4 „ „ „	58,0	7,848



Versuch 2. 17. IX.

	Skala	Eiweiß %
Vorbestimmung	55,0	7,2
5 Min. post Injekt.	53,8	6,832
10 " " "	54,4	7,07
20 " " "	52,6	6,681
30 " " "	53,0	6,708
1 Std. " "	54,0	6,948
2 " " "	53,0	6,748
3 " " "	53,0	6,748
4 " " "	54,2	7,243



Kurve 7.

Im ersten Versuch war der höchste Grad der Verdünnung um 0,35% schon nach 5 Minuten erreicht, dann wieder Eindickung; nach 30 Minuten nochmals geringe Verdünnung; nach 1 Stunde hatte sich die Konzentration wieder auf ungefähr den alten Wert wie vor Beginn des Versuches eingestellt und blieb in den nächsten 4 Stunden konstant. Im zweiten Versuch ebenfalls in den ersten 5 Minuten Verdünnung, dann wieder Eindickung, dann höchster Grad der Verdünnung nach 20 Minuten erreicht (0,5%), dann steigt die Konzentration allmählich, um erst nach zeitweise geringer Senkung nach 4 Stunden den Anfangswert wieder zu erreichen.

Vergleichen wir beide Versuchsergebnisse, so sehen wir im zweiten, der im Höhestadium der Kur ausgeführt wurde, erstens einen um 0,17% größeren Verdünnungseffekt, und zweitens hält sich die erreichte Verdünnung viel länger wie im ersten Versuch. Auch hier ist dieser Unterschied auf eine vielleicht unter Arsen veränderte Reaktionsfähigkeit des Gewebes auf osmotische Störungen zurückzuführen.

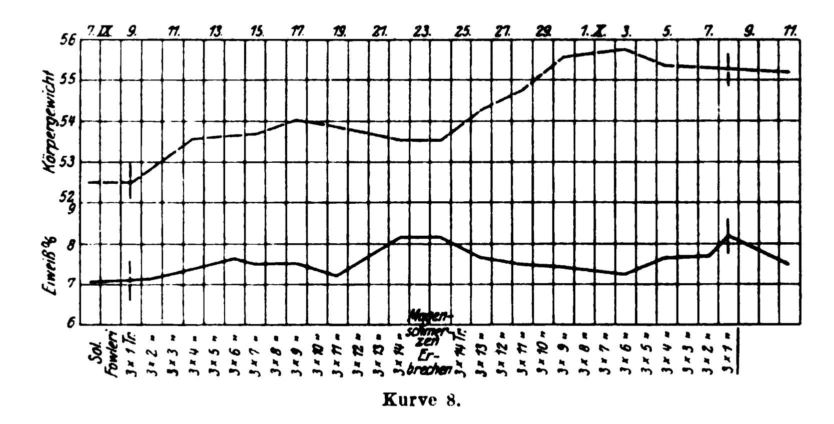
Fall 8. 47 jährige Frau, die wegen akuten Magen-Darmkatarrhs im Krankenhaus Aufnahme gefunden hatte. Es bestanden stark schleim- und bluthaltige Durchfälle, kein Erbrechen. Höchsttemperatur einmal bei der Aufnahme 37,5°. Hb. 75%, Erythroc. 4,6 Mill., F.-J. 0,8. Herz nnd Nervensystem o. B. Auf den Lungen leichte Bronchitis. Ungefähr eine Woche nach Sistieren der Diarrhöen und Behebung des Magen-Darmkatarrhs wurde mit einer Arsenkur mit Fowlerscher Lösung begonnen. Die Solution wurde in sehr starker Verdünnung in den gleichen Dosen wie im vorigen Fall 28 Tage gegeben.

Datum	Medikation	Gewicht in kg	Eiweiß in %	Bemerkungen
7. IX.		52,5	7,113	
9. IX.	3·1 Sol. Fowl.	52,5	7,1	
10. IX.	3·2 " "	52,8	7,07	
12. IX.	3·4 " "	53,5	7,416	
14. IX.	3·6 " "	53,6	7,642	



Fortsetzung.

Datum	Medikation	Gewicht in kg	Eiweiß in %	Bemerkungen
15. IX.	3·7 Sol. Fowl.	53,6	7,524	
17. IX.	3·9 " "	54,0	7,524	
19. IX.	3·11 " "	53,9	7,158	
22. IX.	3·14 " "	53,5	8,1	Magenschmerzen, Erbrechen
24. IX.	—			
25. IX.	3·14 " "	53,5	8,064	
26. IX.	3·13 " "	54,2	7,632	
28. IX.	3·11 " "	54,8	7,480	
30. IX.	3·9 " "	55,5	7,416	
2. X.	3·7 " "		7,221	
3. X.	3·6 " "	55,8	7,2	
5. X.	3·4 " "	55,4	7,623	
7. X.	3·2 " "		7,682	
8. X.	3·1 " "	55,4	8,107	
11. X.		55,1	7,545	



Kurve 8.

Die Gesamtgewichtszunahme betrug von Anfang bis Ende der Kur 2,9 kg. Bei Vergleich beider Kurven ist zunächst vom 9. IX.—14. IX. ein gleichsinniger Anstieg von Gewichts- und Refraktometerkurve ersichtlich. Es ist dieser Verlauf zu erklären durch einen echten Stoffansatz, wobei durch die vorhergegangene doch immerhin konsumierende Erkrankung verloren gegangenes Körpergewebe ersetzt wurde. Es überwog also vom 9. IX.—14. IX. echter Stoffansatz über die wasserretinierende Wirkung des Arsens derart, daß dieselbe in der Kurve dadurch verdeckt wird. Vom 14. IX. ab verläuft dann die Gewichtskurve derart, daß allen größeren und über längere Zeitabschnitte sich erstreckenden Körpergewichtsänderungen, Änderungen der Blutserumkonzentration im Sinne einer Störung der Wasserbilanz entsprechen. Die Gewichtsabnahme vom 17. IX.—24. IX. ist wie im vorigen Fall hier ebenfalls auf Appetitlosigkeit und Magen-Darmstörungen infolge der Medikation mit Fowlerseher Lösung zurückzuführen. Am 23. und 24. IX. waren die Magenbeschwerden derart, daß überhaupt kein Arsen gegeben werden konnte. Am 25. IX. wurde in der Kur wieder fortgefahren und die Lösung hinfort gut vertragen. Bemerkenswert ist vielleicht, daß während der kurzen Unterbrechung vom 23.—24. IX. die Konzentration, die vorher im Steigen begriffen war, konstant blieb, während *sofort nach Wiedereinsetzen der Arsenmedikation Verdünnung eintrat.*



Es seien nun noch zwei Beispiele mit *parenteraler Arsenzufuhr* durch Injektionen mit *Solarson* mitgeteilt.

Fall 9. 56jähriger Mann mit chronisch cirrhotischer, offener Lungentuberkulose in sehr reduziertem Ernährungszustand. Zur Zeit der Kur fieberlos. Erhielt 12 subcutane Solarsoninjektionen.

Datum	Medikation	Gewicht in kg	Eiweiß in %	Bemerkungen
9. IX.		47	8,5	
10. IX.	1 ccm Solarson			
11. IX.	1 „ „	47	9,1	
12. IX.	1 „ „			
13. IX.	1 „ „			
14. IX.	1 „ „	47	8,4	
15. IX.	1 „ „			
16. IX.	1 „ „	46,8	9,8	
18. IX.	1 „ „			
19. IX.	1 „ „			
20. IX.	1 „ „	46,9	7,4	
21. IX.	1 „ „			
22. IX.	1 „ „	47,1	8,5	
25. IX.		46	8,3	
27. IX.			8,4	
28. IX.		46,5		

Kurve 9.

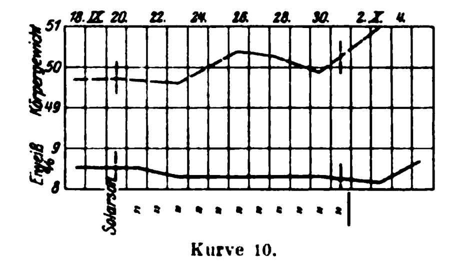
Aus der Betrachtung der Kurve sind während der Kur starke Schwankungen des Wassergehaltes des Blutserums bei gleichbleibendem Gewicht ersichtlich, wohl als Verschiebungen des Wasserdepots im Körper zu deuten. Vielleicht sind diese Schwankungen hervorgerufen durch den entzündlichen Reiz im Gewebe nach den As-Injektionen, vielleicht auch verursacht durch akut veränderte Quellungsverhältnisse des Blut- und Gewebseiweißes.

Fall 10. 32jährige Patientin mit allgemein nervösen, funktionellen Beschwerden und Defatigatio. Innere Organe o. B. Anämie von Hb. 55%. Erythrocyten 3,3 Mill., F.-J. 0,8. Immer fieberlos. Erhielt 12 Tage täglich eine *Solarsoninjektion* subcutan.

Datum	Medikation	Gewicht in kg	Eiweiß in %	Bemerkungen
18. IX.		49,7	8,5	
20. IX.	1 ccm Solarson			
21. IX.	1 „ „	49,7	8,5	
22. IX.	1 „ „			
23. IX.	1 „ „	49,6	8,28	

Fortsetzung.

Datum	Medikation	Gewicht in kg	Eiweiß in %	Bemerkungen
24. IX.	1 ccm Solarson	49,8	8,28	
25. IX.	1 " "			
26. IX.	1 " "	50,4	8,28	
27. IX.	1 " "			
28. IX.	1 " "	50,2	8,28	
29. IX.	1 " "			
30. IX.	1 " "	49,9	8,2	
1. X.	1 " "			
3. X.		51,0	8,17	
5. X.			8,7	



Kurve 10.

Während der Injektionen erfolgte Gewichtszunahme um 1,3 kg in 14 Tagen mit gleichzeitiger Verdünnung um 0,33%. Bemerkenswert ist, daß nach Beendigung der Kur die Konzentration wieder stieg.

Es finden sich also in fast allen vorliegenden Fällen Änderungen des Körpergewichtes, denen meist ein entgegengesetztes Verhalten des Serum-Eiweißgehaltes im Capillarblut entspricht. Fast immer, am deutlichsten bei Dürkheimer Maxquelle und Fowlerscher Lösung, ist eine zum Teil recht erhebliche Steigerung des Körpergewichtes am Ende der Kur im Vergleich zum Anfangswert festzustellen. Vergleicht man die Werte für die Eiweißkonzentration am Anfang und Ende der Arsen-Medikationen *einzeln*, so läßt sich in den Fällen 5, 6, 7, 10 eine deutliche Verdünnung des Blutserums feststellen. In den anderen Versuchen ist der Endeiweißgehalt gleich oder fast gleich dem Anfangswert, in Fall 8 sogar etwas höher. Man würde aber zu ganz falschen Schlußfolgerungen kommen, wenn man nur die Versuchsergebnisse zweier einzelner Tage einander gegenüberstellen wollte, um hieraus Schlüsse zu ziehen, denn bei Betrachtung des Verlaufs der Kurven über längere Zeit hin im ganzen ist ersichtlich, und darauf kommt es an, daß fast *allen größeren und über längere Zeitabschnitte sich erstreckenden Gewichtsveränderungen* jeweils ein Wechsel des Eiweiß- bzw. Wassergehaltes des Serums im Sinne einer Störung der Wasserbilanz entspricht. Ist also am Ende der Kur der Refraktometerwert der gleiche wie am Anfang oder ist derselbe sogar etwas höher, so kann trotzdem die beobachtete Körpergewichtszunahme auf einer Wasserretention beruhen. Die

Entscheidung hierüber ergibt die vergleichende Betrachtung des Verlaufs der beiden Kurven *mit Berücksichtigung aller ihrer Schwankungen* zwischen den beiden Einzelwerten. Der Verlauf der Konzentrations- und Gewichtskurven zeigt uns in unseren Versuchsreihen deutliche Änderungen des Wasserhaushaltes in ihrem Einfluß auf das Körpergewicht während der Arsenmedikation. Dort, wo beide Kurven stellenweise nicht in diesem Sinne verlaufen (Zacken der Eiweißkurve bei konstant bleibendem Gewicht oder Schwankungen der Gewichtskurve bei konstantem Wassergehalt des Serums) darf nicht vergessen werden, daß außer Störungen der Wasserbilanz auch der eiweißsparende und fettansatzbewirkende Einfluß des Arsens, die klinische Besonderheit der Falles (konsumierende Krankheiten) sowie Verschiebungen der Wasserdepots innerhalb des Organismus auf den Verlauf beider Kurven von maßgebendem Einfluß sind. Deshalb braucht auch die höchste beobachtete Verdünnung im Serum nicht immer ganz synchron mit dem höchsten Gewichtswert zu gehen. In einem Teil der Fälle findet man höchste Verdünnung zur Zeit der stärksten Steigerung des Körpergewichtes. In den Fällen 4, 6, 7 tritt sofort nach Beginn der Kur der Einfluß der Änderung der Wasserbilanz auf das Körpergewicht in Erscheinung. In den Fällen 3, 5, 8 beginnt der Verdünnungseffekt unter Arsen erst einige Zeit nach Beginn der Kur deutlich zu werden. Im Fall 3 z. B. erst vom 13. Tage ab, man muß dabei berücksichtigen, daß es sich ja meist um eine Kombination mit echtem Stoffansatz handelt, der die Verdünnung zeitweise überdecken kann. Bei Fall 7 findet sich der tiefste Refraktometerwert auf dem Höhepunkt der Medikation, in anderen Fällen (5) erst am Ende. Sehr schön ist aus Kurven 2, 3, 6, 10 trotz aller Schwankungen die deutliche Tendenz der Konzentrationskurven zum Sinken ersichtlich. Bei einigen nur bis zum Höhepunkt der Kur (2), um dann bei fallenden Arsendosen wieder zu steigen, bei anderen (3, 10) bis zur Beendigung der Kur.

Leider war es aus äußeren Gründen nur in den beiden Fällen 5 und 7 möglich, acute Gleichgewichtsstörungen im Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe durch *intravenöse Injektionen 10 prox. Koch salzlözung* hervorzurufen, auch konnten aus eben diesen Gründen Kontrollbestimmungen am venösen Blut (s. o.) bei der Häufigkeit der notwendigen Blutentnahmen innerhalb kurzer Zeit nicht vorgenommen werden. Ich war deshalb nur auf die Refraktometerwertbestimmung im Capillarblut angewiesen und muß deshalb dieser Faktor als Fehlerquelle bei der Beurteilung der Ergebnisse dieser Versuche in Rechnung gestellt werden. Dazu kommt, daß in dem Ablauf dieser Reaktionen zwischen Blut und Gewebe sicherlich

mannigfache, zeitlich dispositionelle. in ihren Einflüssen und Einzelwirkungen nicht immer ganz übersehbare und durchsichtige Einflüsse stattfinden (dauernde Schwankungen der Konzentration in den verschiedenen Gewebskomplexen usw.); die auf das Versuchsergebnis von maßgebendem Einfluß sind, so daß wir schon unter normalen Verhältnissen innerhalb der physiologischen Breite mit großen Schwankungen in der Ausgiebigkeit und Dauer solcher akuten Gleichgewichtsstörungen zwischen Blut und Gewebe rechnen müssen.

Es sollen deshalb zunächst aus diesen *akuten Versuchen* keine zu weitgehenden Schlußfolgerungen gezogen werden, aber vielleicht ist nach dem Ergebnis derselben (stärkerer und längerer Verdünnungseffekt auf dem Höhepunkt der Kur) doch die Annahme berechtigt, daß es unter Arsen zu einer Änderung der Stabilität des Gleichgewichtszustandes zwischen Blut und Gewebe und einer erhöhten Mobilisierungsfähigkeit des Gewebswassers bei acuten osmotischen Störungen kommt.

Bezüglich der Pharmakodynamik der wasserretinierenden Wirkung sind folgende Möglichkeiten in Betracht zu ziehen: Die erhöhte Wasseravidität des Gewebes steht vielleicht in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Beeinflussung des Stoff- besonders Fettstoffwechsels durch Arsen. Die Frage nach den Beziehungen zwischen Wasserwechsel und Fettstoffwechsel ist viel diskutiert und es scheinen hier Zusammenhänge zu bestehen, die für eine Wasserverhaltung bei Fettansatz sprechen, analog der mit dem Ansatz von Kohlenhydraten einhergehenden Wasserretention. Das Fettpolster enthält zu ca. ein Drittel seines Gewichtes an Wasser [vgl. *Dennig*[6]) und *Zuntz*[7])]. Des weiteren wäre zu denken an eine Änderung der schon öfter erwähnten Quellungseigenschaften des Blut- und Gewebseiweißes und der Ionenpermeabilität der Zellmembranen, um so mehr, als es sich bei dem Arsen doch um ein ausgesprochenes, im Gewebe angreifendes Zellgift handelt.

Die Beeinflussung der Permeabilität ist ja zum größten Teil schon begründet in der Stoffwechselwirkung selbst. Wissen wir doch aus physiologischen Experimenten, daß das Auftreten der durch den Zellstoffwechsel selber gelieferten Abbauprodukte die Ionenpermeabilität der Zellen auch schon unter normalen Verhältnissen stark beeinflussen kann. Die dissimilationshemmende Wirkung des Arsens in kleinen Dosen führt im Zellstoffwechsel dazu, daß der Ab- und Umbau großmolekularer Verbindungen in kleine und kleinste vermindert wird; dadurch kommt es zu einem Sinken des normaliter vorhandenen osmotischen Drucküberschusses in den Geweben. Die Folge davon ist eine herabgesetzte Saugkraft derselben [*Höber*[8])]. Es ist klar, daß in einem so veränderten chemisch-physikalischen

Milieu acut gesetzte Konzentrationserhöhungen im Blut zu einer leichteren und ausgiebigeren Mobilisierung des Gewebswassers im Sinne eines Rückströmens in die Blutbahn und dadurch einer Änderung des Stoffaustausches zwischen Blut und Gewebe führen (siehe akute Versuche).

Zusammenfassung.

1. Zur Entscheidung der Frage, ob echter oder Pseudoansatz durch Wasserretention, hat *Reiß* in die Klinik die refraktometrische Methode eingeführt und an zahlreichen Untersuchungen dargelegt, welche Schlußfolgerungen aus der vergleichenden Betrachtung der Körpergewichts- und Blutserumkonzentrationskurven gezogen werden können. Meine beiden Versuche bei einfachem Stoffansatz bestätigen den von *Reiß* für diese Fälle angegebenen Verlauf.

2. Nach früheren Untersuchungen und auch nach vorliegenden Versuchsreihen kommt es unter Arsen zu einem *echten Stoffansatz.*

3. Zugleich wird aber durch meine Versuche die durch eine oft außerordentlich beschleunigte Gewichtszunahme innerhalb kurzer Zeit hervorgerufene Vermutung bestätigt, daß es sich zum *großen Teil auch um einen Pseudoansatz durch Wasserverhaltung im Blut und Gewebe handelt*, ersichtlich an dem Eiweißgehalt des Blutserums.

4. Die beiden Versuche mit akuter Belastung des Blutes durch hochprozentige NaCl-Lösung sprechen für eine *größere Labilität des Gleichgewichtszustandes zwischen Blut und Gewebe*, vielleicht hervorgerufen durch veränderte Quellungsverhältnisse des Blut- und Gewebseiweißes (verminderter Quellungsdruck?) oder Schwankungen in der Zellmembranpermeabilität der Zellen, besonders der Gefäßendothelien.

5. *Praktische* Schlußfolgerungen aus den bei den Versuchen gemachten Erfahrungen: Mit der Dürkheimer Maxquelle ist ein zum Teil sehr erheblicher *gleichmäßiger* Gewichtsanstieg mit geringen Schwankungen (abgesehen von dem Fall VI) zu erreichen. Es herrscht also wohl sicher der „wahre Gewichtsansatz“ vor.

Ebenfalls gute Erfolge sind auch bei *Fowlerscher Lösung* mit starker Gewichtszunahme zu erzielen, aber es zeigen sich erhebliche Schwankungen im Wasserhaushalt des Organismus und Magenbeschwerden auf dem Höhepunkt der Kur, die zur Gewichtsabnahme führen und dadurch den Erfolg der Kur beeinträchtigen.

Geringere Erfolge in bezug auf Gewichtszunahme und „Ansatz“ durch parenterale Zufuhr des Arsens in Form von *Solarsoneinspritzungen.* In einem Fall starke Verschiebungen der Wasserdepots im Körper, vielleicht hervorgerufen durch den jedesmal gesetzten

entzündlichen Reiz des Gewebes bei der Einspritzung. Unmöglichkeit der allmählich steigenden und fallenden Dosierung des Arsens, die für den Erfolg der Kur doch wahrscheinlich von maßgebendem Einfluß ist.

Berlin, April 1922.

Literaturverzeichnis.

[1]) *von den Velden:* Zit. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 5. — [2]) *Ders.:* Kongreß f. inn. Med. Wiesbaden 1921. — [3]) *Reiß:* Zeitschr. f. Elektrochem. **14**, 613. 1908. — *Ders.:* Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 1853. *Ders.:* Ergebn. d. inn. Med. **10**. 1913. *Ders.:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **117**. 1915. — [4]) *Ders.:* Jahrb. f. Kinderheilk. **70**, H. 3, S. 318. 1909. — [5]) *von den Velden:* Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **38**, 87. 1909. — [6]) *Dennig:* Zeitschr. f. physikal. u. diätet. Therap. **1**, 281. — [7]) *Zuntz:* Therap. d. Gegenw. Juli 1901. — [8]) *Höber:* Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. 1906.



Haben parenteral einverleibte Proteinkörper und Nichteiweißkörper („Reizkörper") dieselbe Wirkung auf den intravitalen Eiweißabbau in der Leber?

(VIII. Mitteilung zur Proteinkörperwirkung.)

Von

Hanns Löhr.

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Kiel [Dir. Prof. Dr. A. Schittenhelm].)

(Eingegangen am 16. September 1922.)

Bei der jetzigen Entwicklung der Proteinkörpertherapie droht eine völlig kritiklose Polypragmasie einzureißen. Die Überschwemmung des Marktes mit Spezial- und Geheimpräparaten aller Art, Proteinkörpern und Nichtproteinstoffen, hat einen großen Umfang angenommen. Von wissenschaftlicher Seite werden die hererologsten Stoffe ausprobiert und in ihrer Wirkung ohne irgendwelche experimentellen Beweise alle als gleichwirkend, als „aktivierend" erklärt. Man hilft sich bei den Nichteiweißkörpern mit der durch nichts begründeten Hilfshypothese der sekundären Abspaltung von Eiweißabbauprodukten im Organismus. Immer wieder weist *A. Schittenhelm* darauf hin, daß z. B. der Erfolg einer Terpentininjektion oder der eines Kohlensäurebades doch auf chemisch und pharmakologisch völlig anderer Wirkung im Organismus beruhen muß als eine Proteinkörperinjektion, deren Reaktionsablauf biologisch, pharmakologisch, chemisch und physikalisch-chemisch sich ganz charakteristisch und eben völlig anders verhält. Mit Recht verlangt *Schittenhelm*, „daß die Kritik der Phantasie Halt gebietet". Nach den Untersuchungen *Starkensteins* wirken Nichteiweißkörper, wie z. B. auch hypertonische Lösungen usw., auf die *Gefäße*. Sie verhindern z. B. exsudative Entzündungsprozesse, sie verzögern den Durchtritt von Fluorescinnatrium in die Ciliargefäße des Auges. Terpentin wirkt nur auf die Entzündung solange es im Organismus kreist. Proteinkörper hingegen verursachen eine über Wochen hinausgehende Beeinflussung des Organismus (z. B. Antikörper). Ich kann an dieser Stelle nicht alle die Differenzen aufzählen, die der Experimentator bei der Anwendung von Eiweißkörpern und Nichteiweißkörpern feststellen muß.

Eines aber soll noch herausgehoben werden, daß Proteinkörper weitgehend den *Stoffwechsel* verändern, während das von „Reizkörpern“ nicht feststeht.

Wir bedienten uns zur Klärung dieser Fragen des Verfahrens von *Hashimoto* und *Pick* (Schmiedebergs Arch. Bd. 76). Diese fanden, daß bei Meerschweinchen unter gleichen Bedingungen das Verhältnis des unkoagulablen Stickstoffs zum Gesamtstickstoff nur geringen Schwankungen unterliegt. Die normale Meerschweinchenleber enthält im Durchschnitt 3,47% an Gesamt-N und 0,28% an Rest-N. Der Der unkoagulable N beträgt also etwa 8% des Gesamt-N. Nach Injektion allerkleinster Proteinkörpermengen verschiebt sich das Verhältnis ganz wesentlich. Der unkoagulable N nimmt dann im Durchschnitt Werte von 19,31% an. Ich konnte an einigen Tieren diese Versuche bestätigen. Nach Beginn unserer Arbeit fand sich auch eine entsprechende vorläufige Mitteilung von *Bieling*, *Gottschalk* und *Isaac* (Klin. Wochenschr. Nr. 31, 1922). Analysen dieser Autoren liegen mir noch nicht vor. Sodann injizierte ich die Meerschweinchen aber mit *„Reizkörpern“*, 10% Terpentinemulsion, Olivenöl, Silberpräparaten, destilliertem Wasser, isotonischen und hypertonischen Kochsalz- und Zuckerlösungen. Ich verfüge bisher nur über 15 Analysen vorbehandelter Tiere. Normaltierlebern erhielt ich durch die Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. *Schütz* vom hiesigen hygienischen Institut aus den völlig entbluteten Wassermann-Meerschweinchen. Die Kostbarkeit des Tiermaterials und ihre heutzutage sehr schwierige Beschaffung zwingt nur zu schrittweisem Arbeiten. Die Versuche werden aber fortgesetzt.

Methodisch gestalten sich unsere Untersuchungen folgendermaßen:

Meerschweinchen werden mit dem Reizkörper injiziert und nach einigen Stunden bis einige Tage später nach dieser Vorbehandlung durch Durchschneidung beider Karotiden völlig entblutet und die sofort körperwarm entnommene, blasse Leber verarbeitet. Die sofortige Verarbeitung ist eine unbedingte Notwendigkeit, da sonst schon die Autolyse einsetzt. Als Kontrolle dient die Leber unvorbehandelter Meerschweinchen, die in gleicher Weise gegetötet werden. Nach Möglichkeit sind alle Versuchstiere mit dem gleichen Futter: Hafer und Kohlblätter, ernährt.

Die entnommene Leber wird sodann nach Entfernung der Ligamente und der Gallenblase ohne Waschen in einer kleinen Reibschale mit einem Pistill zu einem feinen halbflüssigen Brei verrieben und durch ein trockenes, feines Metallsieb getrieben. Von dem erhaltenen Organbrei wird in zwei Wägegläschen je 1,5—2 g abgewogen. Die eine Portion wird sodann quantitativ in Kjeldahlkolben übergespült und in diesem der Gesamtstickstoff nach Kjeldahl betimmt. In der zweiten Portion soll der unkoagulable Stickstoff bestimmt werden. Zu diesem Zwecke verdünnten die Autoren den Brei in einem Becherglas mit 60—70 ccm Wasser und koagulierten nach Zusatz von zwei Messerspitzen festen Kochsalzes und einiger Tropfen Essigsäure bis zur schwach sauren Reaktion in kochendem Wasserbade, bis das geronnene Eiweiß sich in groben Flocken an dem Boden



des Becherglases sammelte. (Verfahren nach *Salkowsky*.) Bei unseren Versuchen bewährte sich mit guter Konstanz Enteiweißung durch Zusatz von 75 bis 100 ccm 2% Kaliummonophosphat zu dem Organbrei und anschließendes Kochen mit Rohrrückflusskühler auf dem Wasserbade bis zur völligen Koagulation. Nach Filtration und Nachwaschen des Filters wird im Filtrat sodann gleichfalls nach *Kjeldahl* der Reststickstoff bestimmt. Coccidienkranke Lebern müssen von der Untesruchung ausgeschlossen werden, da diese an und für sich schon höhere Rest N-Werte haben.

Im folgenden seien in einer kurzen Tabelle nur 10 von den 15 Analysen wiedergegeben, die wir aus den Lebern mit verschiedenen *Nichteiweißkörpern* erhielten.

Injektion von:	Zeit nach Injektion:	Gesamt-N in 10 g Leberbrei	Unkoogulabler N	Proz.-Verhältnis von unkoogulabl. zum Gesamt-N
0,5 Terpentinemuls.	8 Std.	0,3216	0,0251	7,8
0,5 Terpentinemuls.	14 „	0,3282	0,0297	9,0
1 ccm Olivenöl	24 „	0,346	0,0346	9,9
1 ccm aqua dest. intram. . .	18 „	0,3308	0,0290	8,8
0,5 phys. NaCl intram. . . .	10 „	0,348	0,0302	8,6
0,5 10% NaCl intraper. . . .	6 „	0,3723	0,0364	9,78
0,5 ccm 5% Dextr. intram. .	11 „	0,441	0,040	9,22
1 ccm 20% Dextr. intraven. .	5 „	0,346	0,02797	8,2
1 ccm 20% Dextr. intraper. .	28 „	0,2565	0,0185	7,2
1 ccm 1% Morphin intram. .	12 „	0,377	0,357	9,4

Wir sehen also aus diesen Analysen, daß eine Verschiebung des Verhältnisses Rest-N zu Gesamt-N nach Injektion von Nichteiweißkörpern nicht eintritt, während dieses nach kleinen Eiweißmengen (0,01 g Pferdeserum z. B. Hashimoto und Pick) immer der Fall ist. Die Versuche werden noch ausgedehnt werden.

Jedenfalls scheint erwiesen, daß Nichteiweißkörper bei parenteraler Einverleibung ganz anders an den Organen wirken wie Eiweißkörper. Es ist daher auch völlig unberechtigt, kritiklos Nichteiweißkörper oder Proteinpräparate mit unbekannter Zusammensetzung unterschiedslos therapeutisch zu verwenden, vor allen Dingen, da diese sich auch tatsächlich in ihrem therapeutischen Effekt wesentlich unterscheiden, worauf *A. Schittenhelm* kürzlich (Sammelreferat Med. Klin. Nr. 30, 1922) ausdrücklich hinweist.

Experimentelle Untersuchungen über die Pause nach Vorhofsextrasystolen.

Von

Y. Miki (Tokio) und **C. J. Rothberger.**

(Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien [Vorstand: Hofrat Prof. *Paltauf*].)

Mit 12 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 10. Juli 1922.)

Es ist bekannt, daß die von der Kammer ausgelösten Extrasystolen (E.-S.) von einer vollständig kompensierenden Pause gefolgt sind; das gilt auch, wie *Engelmann* fand, für die vom unversehrten Vorhof des Froschherzens ausgelösten E.-S. Dagegen folgt nach der Reizung des Venensinus (*Tigerstedt* und *Strömberg*) und der Hohlvenen (*Engelmann*) des Frosches eine Pause, die ebenso lang ist wie eine normale Herzperiode, aber auch etwas kürzer oder länger sein kann. Diese Befunde konnten im wesentlichen auch für das Warmblüterherz bestätigt werden; es zeigte sich aber insofern ein Unterschied, als die Vorhofs-E.-S. meist von einer verkürzten Pause gefolgt waren.

Mackenzie hatte schon 1894 bei der Analyse von Venen- und Leberpulsen gefunden, daß die vom Vorhof kommenden vorzeitigen Schläge eine zu kurze Pause haben; diese Angabe war aber übersehen worden und erst *Wenckebach* hat auf sie später hingewiesen. Das abweichende Verhalten der Vorhofs-E.-S. beim Säugetierherzen ist zuerst von *Cushny* und *Matthews*[1]) experimentell festgestellt worden. Sie fanden, daß die Pause nur dann vollständig kompensiert, wenn die E.-S. spät in der Diastole auftritt; wenn sie früh kommt, ist die Pause immer zu kurz, die postkompensatorische Systole also vorzeitig. Sie meinen, man könne diesen Befund entweder dadurch erklären, daß die Erregungswelle auf die großen Venen zurücklaufe und dort eine E.-S. auslöse, oder dadurch, daß die Erregbarkeit des Vorhofs allmählich anwachse, bis endlich eine von den großen Venen unabhängige Kontraktion erfolge, die im Vorhof selbst entsteht. *Hering*[2]) hat dann die Befunde von *Cushny* und *Matthews* bestätigt. Als *Cushny*[3]) dann kurz nach *Wenckebach*[4]) die Ergebnisse des Tier-

experimentes auf die menschliche Pathologie anwandte, wies er darauf hin, daß eine kompensierende Pause sowohl von einer Kammer- wie von einer Vorhofs-E.-S. stammen könne, daß die kürzeren Pausen aber mit Sicherheit auf den Vorhof zurückzuführen sind.

Die Erklärung für die Verkürzung der Pause nach Vorhofs-E.-S. gab dann *Wenckebach* in einer anderen Arbeit[5]): Die Frage, ob die Pause vollständig kompensiere, hänge in erster Linie davon ab, ob der auf die Venen zurücklaufende Extrareiz noch vor der Fertigstellung des normalen Reizes eintreffe oder nicht. Wenn er bei früh eintretenden E.-S. noch rechtzeitig in der Vene ankommt, erzeugt er dort eine Sinus-E.-S. und auf diese folgt eine Pause, die ebenso lang ist wie ein Normalintervall. Wenn der Reiz aber zu spät kommt, findet vollständige Kompensation statt, weil der mit dem Refraktärstadium des Sinus zusammenfallende Extrareiz den Normalrhythmus nicht verschieben kann. Wenn eine E.-S. also spät in der Diastole einsetzt, ist die Pause kompensatorisch, und andererseits ist der Bigeminus um so kürzer, je früher die Vorhofs-E.-S. auftritt. *Wenckebach* weist darauf hin, daß außerdem noch der Umstand in Betracht kommt, daß sehr frühzeitig auftretende Vorhofs-E.-S. langsamer weitergeleitet werden, so daß die Rückleitungszeit (R.-L.-Z.) um so länger wird, je früher die E.-S. eintritt. Auch dies sei also für die Länge der Pause von Bedeutung, und die frühzeitig auftretenden E.-S. könnten demnach eine längere Pause haben. *Wenckebach* meint weiter, wenn diese Erklärung richtig sei, dann müsse auch der Ursprungsort der E.-S. für die Länge der Pause von Bedeutung sein: Reize, die weit entfernt von der Vena cava entstehen, könnten eine lange, und vielleicht kompensierende Pause haben, während diese um so kürzer sein werde, je näher der Reizort zur Cava liege. In seinem neuen Buche[6]) sagt *Wenckebach:* „Die Extra-A-Periode ist um soviel länger als die Normal-A-Periode, als der Extrareiz braucht, um vom Vorhof den Sinus zu erreichen."

Es war aber schon *Cushny*[7]) aufgefallen, daß man beim Menschen Vorhofs-E.-S. mit einer so langen Pause finden kann, daß die Erklärung durch die Rückleitung des Reizes schwierig ist. Er weist darauf hin, daß die Differenz zwischen der Pause und einem Normalintervall nicht die reine R.-L.-Z. darstelle, sondern auch noch die Zeit enthalte, die der nächste Normalreiz braucht, um den Vorhof zu erreichen, denn es wird ja nicht die Sinussystole, sondern die Vorhofssystole verzeichnet. Immerhin sei aber die Pause auch für diese Erklärung noch zu lang; er glaubt jedoch, daß man sie doch beibehalten könnte, wenn man annimmt, daß der auf den Sinus zurücklaufende Extrareiz dort nicht nur das Reizmaterial vernichtet, sondern auch die Reizbildung hemmt. Wir kommen auf diese An-



sicht und auf die Nachwirkung der Extrareizung überhaupt noch später zurück.

In der 2. Auflage seines Lehrbuches der Herzkrankheiten sagt *Mackenzie*[8]) bei der Besprechung der von *Cushny* und *Wenckebach* gegebenen Erklärung, daß sie zwar plausibel, aber keineswegs bewiesen sei: „Es gibt andere Möglichkeiten, die in Betracht gezogen werden müssen, bevor sie endgültig akzeptiert werden kann. Da aber diese Möglichkeiten immer noch spekulativer Natur sind, so würde es nicht angebracht sein, sie hier zu diskutieren."

Dann haben *Lewis*, *Meakins* und *Withe*[9]) die von *Wenckebach* gegebene Erklärung in Versuchen an Hunden nachgeprüft. Sie bestimmten zunächst die Leitungszeit zwischen dem Sinusknoten und dem rechten Herzohr. Dann reizten sie dieses mit Einzelschlägen und erzeugten dadurch E.-S. von verschiedener Vorzeitigkeit. Sie fanden Pausen von etwas verschiedener Länge, und zwar längere bei den vorzeitigeren E.-S., was sie mit *Wenckebach* durch die in den früheren Stadien der Diastole ungenügend wiederhergestellte Leitfähigkeit erklären Sie suchten nun die spätesten E.-S. mit den kürzesten Pausen aus, bestimmten die Differenz zwischen der Pause und der Länge der Normalperiode und verglichen sie mit der rechtläufigen Leitungszeit. So fanden sie im Durchschnitt einen Wert von 0,03". Sie sagen nun: „On the assumption, that the speed of travel through the auricle is the same in both directions, the time so lost is according to our findings sufficient to account for the lengthening of the returning cycle (postextrasystolische Pause). *Wenckebachs* explanation holds good therefore in so far, as it applies to hearts undisturbed by changes in vagal tone over the temporary period of disordered heart action."

In einer anderen, in demselben Jahre erschienenen Arbeit sagen *Lewis* und *White*[10]), daß die Länge der Pause in erster Linie von der Länge der Normalperiode bestimmt werde. Die Angaben von *Cushny* und *Matthews* und von *Hering*, daß die Pause bei sehr vorzeitigen E.-S. länger ist, sei in den Kurven dieser Autoren nicht begründet; dagegen bestünden feste Beziehungen zur Länge der Normalperiode. Die Differenz gegenüber dieser ist aber klein und schwankt zwischen wenigen Tausendstel-Sekunden und 1—4 Hundertstel-Sekunden. Sie sagen: „For reasons which we consider later, we are not convinced, that *Wenckebachs* explanation, namely difference in the rate of conduction to the pacemaker accounts for these differences." Auffallend sei die Kürze dieser Differenz; sie beträgt bei Reizung des Herzohres oder der Cava inf. bei mittelgroßen Hunden nicht mehr als 0,03—0,05" und ist gewöhnlich halb so groß wie das A_s-V_s-Intervall, nie größer als dieses. Bezüglich der Beziehungen



zwischen der Entfernung des Reizpunktes vom Sinusknoten und der Länge der R.-L.-Z. finden die Verfasser, daß ihre Befunde nicht unvereinbar seien mit der Ansicht *Wenckebachs*, daß die größere Länge der Pause wenigstens in der Hauptsache als R.-L.-Z. aufgefaßt werden könne. In zwei Versuchen betrug bei Reizung des rechten Herzohres und der Cava inf. die Entfernung vom Sinusknoten 30 mm; nach der durchschnittlichen Leitungsgeschwindigkeit von 955 mm in der Sekunde wären 0,031″ notwendig gewesen; um diesen Weg zurückzulegen; da nun die Pause um 0,0384—0,0372″ länger war als die Normalperiode, stimmt dies mit dem erwarteten Wert recht gut überein. Die erste postextrasystolische Normalperiode ist fast immer etwas länger als die anderen Normalperioden, und zwar um 0,003 bis 0,005″, höchstens um 0,01—0,02″. Die Verfasser meinen, daß dabei vielleicht eine Hemmung im Sinne von *Cushny* eine Rolle spielt, was aber nicht bewiesen und nach Vagotomie auch nicht sehr wahrscheinlich sei.

In der 2. Auflage seines Buches bespricht *Lewis*[11]) auch die Pause nach Vorhofs-E.-S. ausführlicher. Er sagt: Die Pause ist um so viel länger als eine Normalperiode, als die Erregungswelle braucht, um vom Reizpunkt bis zum Schrittmacher zu laufen; dies sei schon lange vermutet (*Cushny* und *Matthews*, *Wenckebach*) und von *Lewis*, *Meakins* und *White* bewiesen worden. Die Pause besteht also aus der R.-L.-Z. und der Dauer einer Normalperiode. Wenn die Pause vollständig kompensiert, *was nur selten vorkommt*, und zwar dann, wenn die E.-S. spät in die Diastole fällt, nimmt man an, daß der auf den Sinus zurücklaufende Reiz zu spät gekommen und schon in die Refraktärphase des Sinus gefallen sei. In einer Anmerkung sagt *Lewis* aber: „Diese Erklärung gilt nicht für alle kompensierten Störungen des Vorhofsrhythmus; einige Kompensationen sind, wie ich glaube, rein zufällig und beruhen auf einer vorübergehenden Verlangsamung des Herzschlages.“

Es ist nun dem einen von uns (*Rothberger*), der gemeinsam mit *Kaufmann* die Entstehungsweise der extrasystolischen Allorhythmien studierte, noch ehe die eben zitierte Bemerkung von *Lewis* erschienen war, aufgefallen, daß man in Fällen von auriculärer Extrasystolie beim Menschen Pausen von sehr verschiedener Länge finden kann. In dem von *Kaufmann* und *Rothberger* gesammelten Kurvenmaterial finden sich Fälle, wo der überwiegende Einfluß der chronotropen Vaguswirkung außer Zweifel steht. Dies möge das folgende Beispiel zeigen. Es handelt sich um eine schon in der 3. Mitteilung von *Kaufmann* und *Rothberger*[12]) erwähnte Kranke, bei der auriculäre E.-S. mit positiver Vorhofzacke in unregelmäßigen Zwischenräumen auftraten, und zwar immer in demselben Abstande von der vorhergehenden Normalsystole. Der Sinusrhythmus zeigte sehr beträcht-



liche periodische Schwankungen und die E.-S. treten gerade immer dort auf, wo die zunehmende Beschleunigung der normalen Reizbildung von einer brüsken Verlangsamung unterbrochen wird. Wir greifen als Beispiel einen Teil der aus der Kurve gemessenen Periodenlängen (in $^1/_{100}''$) heraus (Nr. 41—64); die Kupplungen, d. h. die den E.-S. vorhergehenden Perioden sind fett gedruckt: **31**, 103, 57, 49, 48, 47, **33**, 102, 60, 51, 50, 48, 49, **33**, 106, 60, 55, 51, 50, 48, **33**, 104, 60, 51. Es ist nun ohne weiteres klar, daß man in diesem Falle nicht die Differenz zwischen der Pause und dem folgenden Normalintervall als Rückleitungszeit (R.-L.-Z.) auffassen darf, denn ein Reiz kann nicht 0,42—0,46″ brauchen, um von irgendeinem Punkte des Vorhofs den Sinus zu erreichen, abgesehen davon, daß die Normalintervalle nach der Pause allmählich kürzer werden, bis die nächste E.-S. auftritt. Da eine so starke Hemmung (durch die E.-S.) nicht anzunehmen ist, kann es kaum einem Zweifel unterliegen, daß in diesem Falle der Eintritt der ersten postextrasystolischen Systole durch den hohen Vagustonus verzögert und die Länge der Pause in erster Linie von der chronotropen Vaguswirkung und nicht von der Länge der R.-L.-Z. bestimmt wird.

Etwas ganz ähnliches finden wir bei einem zweiten Falle (Prot. Nr. 1068), einem 30 jährigen Manne, bei dem nur nach Bewegung auriculäre E.-S. auftraten. Bei Ruhe war die Sinusfrequenz nahezu konstant, die Herzperioden schwankten nur zwischen 71 und 77 (in $^1/_{100}''$). Nach Kniebeugen stellten sich periodische Schwankungen ein, und auch da traten die einzelnen auriculären E.-S. immer dann ein, wenn die allmählich zunehmende Beschleunigung von einer Steigerung des Vagustonus abgelöst wurde. Auch hier genüge ein Teil der gewonnenen Werte (Nr. 94—112): 56, **38**, 93, 62, 54, **38**, 95, 65, 54, 53, **40**, 97, 74, 67, 60, 56, **40**, 90, 70.

In den beiden angeführten Beispielen ist die Verlängerung der Pause so beträchtlich, daß man nicht einmal entscheiden kann, ob der Extrareiz überhaupt auf den Sinus zurückgelaufen ist, denn wenn man die Kupplung und die Pause addiert, kommt eine bedeutende Überkompensation heraus. Trotzdem sind diese Beispiele deshalb nicht ungeeignet für unseren Zweck, weil sie zeigen, daß die Länge der Pause in erster Linie von der Höhe des zu dieser Zeit bestehenden Vagustonus abhängt. Man muß dies wohl im Auge behalten und zwar auch in Fällen, wo die Unterschiede weniger kraß sind, denn es scheint, als ob die E.-S. gerade dann gern auftreten, wenn ein steigender Acceleranstonus auf eine plötzliche „Bremsung" des Herzens folgt. (*Kaufmann* und *Rothberger*.)

Es ist nun ohne weiteres klar, daß auf diese Weise Pausen von sehr verschiedener Länge zustandekommen können, auch wenn alle



E.-S. von demselben Reizherd ausgehen, und zwar kann dies auch dann der Fall sein, wenn keine Scheinkompensation erfolgt, sondern die Pausen zu kurz sind. Wir müssen also vor allem trachten, diesen schwankenden Vagustonus auszuschalten.

Wir wollen deshalb, ohne auf die übrigen von *Kaufmann* und *Rothberger* gesammelten Fälle näher einzugehen, nur solche Beispiele untersuchen, wo die Normalperioden vor und nach der Rhythmusstörung gleich oder fast gleich lang waren, wo also größere Schwankungen im Tonus der extrakardialen Nerven nicht bestanden.

Prot. Nr. 881. Einzelne auric. E.-S. mit pos. Vorhofzacke.

E.-S. Nr.	Kupplung	Normalintervall		Länge der Pause	Differenz
		vorher	nachher		
5	65	76	75	87	kompensiert
9	46	74	74	85	11
13	48	72	73	84	11
18	65	74	78	89	kompensiert
23	53	78	78	89	11
28	54	78	76	86	10
33	70	75	74	78	kompensiert
37	58	75	73	84	11
41	50	72	72	82	10
45	50	72	74	84	10
50	65	75	74	84	kompensiert
54	48	75	73	84	11
58	56	71	72	84	12
62	65	70	75	80	kompensiert
66	65	73	74	82	kompensiert
70	66	73	76	84	kompensiert
74	56	74	76	86	10
78	44	76	76	84	8
82	50	74	74	83	9

In diesem Falle scheint alles mit den experimentellen Angaben zu stimmen: die spät auftretenden E.-S. 5, 18, 33, 50, 62, 66 und 70, die eine lange Kupplung haben, sind von einer vollständig kompensierenden Pause gefolgt, denn die Summe aus Kupplung und Pause ist gleich zwei Normalintervallen (z. B. bei Nr. 5: $65 + 87 = 152 = 2 \cdot 76$). Die anderen E.-S., die eine kürzere Kupplung haben, also früher in der Diastole eintreten, haben eine zu kurze Pause; diese ist um 8—12 Hundertstelsekunden länger als ein Normalintervall und man hätte also 0,08—0,12″ die Rückleitungszeit anzusehen und einen solchen Wert findet man auch bei anderen Vorhofs-E.-S. nicht selten. Nun ist diese R.-L.-Z. doch auffallend lang. Bei Reizung des rechten Hundevorhofes fanden *Kaufmann* und *Rothberger* (1917) nicht mehr als 0,03″, und denselben Wert finden, wie oben erwähnt, auch *Lewis* und seine Mitarbeiter; selbst wenn man berücksichtigt, daß der Vorhof beim Menschen größer ist als beim Hunde, ist nicht zu ver-

stehen, warum die R.-L.-Z. 3—3,5 mal so lang sein soll. Daß die E.-S. beim Menschen nicht durch Einzelschläge erzeugt werden, kann den Unterschied wohl nicht erklären.

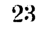
Nun ist der oben angeführte Fall einer von denen, wo die E.-S. auf einer rhythmischen Reizbildung beruhen, es ist ein Fall von *Parasystolie*, und als solcher ist er auch von *Kaufmann* und *Rothberger*[13]) beschrieben worden. Bei solchen Fällen scheint nun die Länge der Pause von ganz anderen Gesetzen bestimmt zu werden, deren Studium nicht in den Rahmen dieser Mitteilung gehört. Nur auf folgendes wollen wir aufmerksam machen. Es ist auffallend, daß in diesem Falle die E.-S. 78 nach 0,08″ den Sinus erreicht und dort eine E.-S. erzeugt, während z. B. die E.-S. 50 nach 0,10″ schon zu spät kommen soll.

Die eigentliche Veranlassung zu unseren Untersuchungen bilden aber Fälle wie der folgende.

Prot. Nr. 871. Auric. E.-S. mit posit. Vorhofzacke. 2. Aufnahme. Wir bringen nur diejenigen E.-S., wo das Normalintervall vorher und nachher ganz oder fast ganz gleich ist.

E.-S. Nr.	Kupplung	Normalintervall		Länge des Bigeminus	Länge der Pause	Differenz
		vorher	nachher			
17	49	116	114	177	128	12—14
20	50	114	115	167	117	2—3
24	51	110	113	164	113	0
32	46	117	120	169	123	3—6
48	49	112	114	172	123	9—11
58	48	115	112	161	113	0
123	80	115	115	212	132	17
129	52	119	121	171	119	0—2
156	50	123	121	178	128	5—7
171	49	118	120	181	132	12—14
176	60	120	120	189	129	9

In diesem Falle sieht man, obwohl zur Zeit der Rhythmusstörung keine wesentlichen Schwankungen im Vagustonus erfolgen, doch sehr verschiedene Differenzen zwischen der Pause und der Länge des zugehörigen Normalintervalles. Es besteht gar kein Grund zu der Annahme, daß die einzelnen E.-S. von verschiedenen Punkten im Vorhofe ausgegangen sind, und daß die Unterschiede auch mit der Zeit des Eintrittes der E.-S. nichts zu tun haben, läßt sich aus der folgenden Zusammenstellung ersehen, in der zu den einzelnen Kupplungen die zugehörigen Differenzen in Klammer gesetzt sind: 46 (3—6), 48 (0), 49 (12—14, 9—11, 12—14), 50 (2—3, 5—7), 51 (0—3), 52 (0—2), 60 (9), 80 (17). Warum sind in diesem Falle die sog. Rückleitungszeiten so außerordentlich verschieden? Da kein Grund dafür besteht, eine so stark wechselnde Leitfähigkeit in der Vorhof-





muskulatur anzunehmen, und auf diese Art der Wert 0 ja auch gar nicht erklärt werden könnte, haben wir, da solche Fälle durchaus nicht selten sind, uns dazu entschlossen, die Verhältnisse unter einfacheren Bedingungen noch einmal zu untersuchen, wo vor allem der Tonus der extrakardialen Nerven mit Sicherheit ausgeschaltet werden und man dafür sorgen kann, daß alle Reize von demselben Punkte ausgehen, so daß die zurückzulegende Strecke immer dieselbe ist. Da, wie erwähnt, in den Fällen, wo die einzelnen E.-S. auf einer rhythmischen Reizbildung beruhen, die Länge der Pause von eigenartigen Umständen abzuhängen scheint, mußten Versuchsbedingungen gewählt werden, wo eine rhythmische Reizung sicher ausgeschlossen werden konnte.

Die zu lösenden Fragen lauteten:

1. Wie lange braucht ein am Vorhofe gesetzter Reiz, um vom Reizpunkte aus den Sinus zu erreichen und welche Änderungen erfährt diese Rückleitungszeit unter verschiedenen Bedingungen?

2. Ist zur Erklärung der Pause die Annahme einer Reizrückleitung überhaupt notwendig?

Alle Versuche sind an mittelgroßen Hunden in Morphin-Äthernarkose ausgeführt. Der Thorax war in der gewöhnlichen Weise geöffnet, das Elektrokardiogramm wurde von Ösophagus und Anus abgeleitet, und außerdem die Suspensionskurven des Vorhofes und der rechten Kammer verzeichnet; die Zeit wurde mit der Stimmgabel in $^1/_{50}''$ geschrieben. Gereizt wurden verschiedene Punkte des Vorhofes, und zwar das rechte und das linke Herzohr, die obere und die untere Hohlvene, und endlich der Sinusknoten selbst, und zwar mit Einzelschlägen ohne Abblendung; die Elektroden wurden in einer nur wenige Millimeter betragenden Entfernung in die Vorhofmuskulatur eingehakt.

Da nach den Befunden von *Lewis* und von *Kaufmann* und *Rothberger* die Rückleitungszeit sehr kurz ist (gewöhnlich um 0,03″), war vor allem die Wirkung von Stromschleifen auszuschließen, die am Sinus direkt hätten eine Extrasystole hervorrufen können, obwohl von diesem Gesichtspunkte aus die Zeit von 0,03″ ja wieder viel zu lang gewesen wäre. Daß nun Stromschleifen nicht in Betracht kommen, ließ sich leicht auf folgende Weise feststellen: Es wurde zunächst die Spitze des rechten Herzohres mit Einzelschlägen gereizt und die die Extrasystolen enthaltende Kurve aufgenommen. Dann legten wir unterhalb der Reizstelle über die ganze Breite des Herzohres eine Klemmpinzette an und zerquetschten dadurch die gefaßte Vorhofmuskulatur. Nun folgten auf Einzelschläge keine Extrasystolen mehr und bei faradischer Reizung mit starkem Strome flimmerte der



Vorhof nicht. Damit ist bewiesen, daß Stromschleifen als Reizursachen anderer Vorhofteile nicht in Betracht kommen; wenn dann die Reizelektroden unterhalb der Klemmstelle angelegt wurden, traten natürlich die E.-S. wieder auf.

An den aufgenommenen elektrographischen Kurven wurden dann die einzelnen Herzschläge der Reihe nach numeriert, die Dauer der aufeinanderfolgenden Herzperioden an den Stimmgabelschwingungen gemessen und die so gefundenen Werte in Form von Tabellen zusammengestellt, so wie es *Kaufmann* und *Rothberger* in ihren Untersuchungen über die extrasystolische Allorhythmie getan hatten. Es enthält also der erste Stab die Nummern der aufeinanderfolgenden Herzschläge, der zweite die Dauer der vorangehenden Herzperiode, der dritte die „Kupplung", d. h. das Intervall zwischen Normal- und Extrasystole, und der vierte die Differenz zwischen der Pause und der Länge des Normalintervalles, und zwar sind alle diese Werte in $^{1}/_{100}{}''$ angegeben*).

1. Reizung des rechten Herzohres.

Nehmen wir zunächst ein Beispiel für die Reizung des rechten Herzohres bei erhaltenen Vagis (Versuch 19, s. folgende Tabelle.)

Die Dauer der Normalperioden beträgt, obwohl die Vagi erhalten sind, beinahe konstant 52. Von den Reizen ist meist sowohl der Schließungs- wie der Öffnungsschlag wirksam, an einzelnen Stellen aber nur der eine von beiden, wenn der andere in die refraktäre Phase des Vorhofs fiel. Entsprechend der absichtlich unregelmäßigen Reizung**) sind die ersten Kupplungen ungleich lang. Die Länge der Pause nach den Extrasystolen schwankt im ersten Teile des

*) Wir bezeichnen den Wert, um den die Pause länger ist als das Normalintervall im folgenden als Differenz (Diff.). Wenn man sich auf den Boden der Theorie der Reizrückleitung stellt, würde diese Differenz der Reizrückleitungszeit (R.-L.-Z.) entsprechen.

) Wie in der Einleitung ausgeführt wurde, entsteht nach den Befunden von *Kaufmann* und *Rothberger* bei rhythmischer Reizung immer eine extrasystolische Allorhythmie, die in unseren Versuchen vermieden werden sollte. Es wurde daher dem den Reizapparat bedienenden Assistenten eingeschärft, in ganz willkürlichen und unregelmäßigen Zwischenräumen zu reizen. Dies scheint aber merkwürdigerweise die Überwindung eines dem Menschen innewohnenden Bedürfnisses nach Rhythmus vorauszusetzen, und es ist interessant, festzustellen, wie nach einiger Zeit sich dieses Bedürfnis unbewußt doch durchsetzt, wenn die Aufmerksamkeit etwas nachläßt. Wenn man die zwischen den ersten Reizen liegenden Intervalle ausmißt (Nr. 2—7, 7—11, 11—14 usw.), bekommt man folgende Werte: 222, 181,5, 153,5, 214, 232,5, 266,5, 183,5, 270, 187,5, 305, 293,5, **316,5, **311**, **311**, **309**. Wenn man bedenkt, daß diese Werte in Hundertstelsekunden angegeben sind, ist die Gleichheit der letzten Reizintervalle doch bemerkenswert.



Nr.	Dauer der vorangeh. Herzper.	Kupplung	Diff.		Nr.	Dauer der vorangeh. Herzper.	Kupplung	Diff.	
1	52				49	52			
2	20	20			50	52			
3	31	31			51	52			
4	55		3	106	52	30	30		
5	52				53	21	21		98
6	52				54	47 !			
7	32	32			55	52			
8	55,5		3,5	87,5	56	51,5			
9	52				57	51			
10	52				58	52			
11	22	22			59	40	40		
12	55,5		3,5	77,5	60	27	27		121
13	52				61	54		2	
14	46	46			62	52			
15	24,5	24,5		126,5	63	52			
16	56		4		64	52			
17	51,5				65	52			
18	52				66	27,5	27,5		
19	30	30			67	22	22		103,5
20	25	25		110,5	68	54		2	
21	55,5		3.5		69	52			
22	52				70	51			
23	52				71	51			
24	48	48			72	51			
25	28	28		131	73	30	30		
26	55		3		74	21,5	21,5		104
27	52				75	52,5		1,5	
28	52				76	51			
29	52				77	51,5			
30	27,5	27,5			78	51			
31	54		2	81,5	79	52			
32	52				80	32	32		
33	52				81	27	27		113
34	52,5				82	54		2	
35	23	23			83	52			
36	24	24		103	84	52			
37	56		4		85	51,5			
38	52				86	51,5			
39	52				87	21	21		
40	52				88	56		5	78
41	34	34			89	51			
42	55,5		3,5	89,5	90	52			
43	52				91	51,5			
44	52				92	51,5			
45	28	28			93	51			
46	21	21		96	94	51,5			
47	47 !				95	52			
48	51								

Versuches (Nr. 1—44) nur in sehr engen Grenzen, sie beträgt meist 55—56, ist also um 3—4 länger als ein Normalintervall, und diese Differenz wäre also als R.-L.-Z. anzusehen, was ja gut mit den oben zitierten Angaben von *Lewis* übereinstimmt. Die nach der Pause

folgenden Normalperioden sind unverändert. In der zweiten Hälfte des Versuches finden sich zunächst zwei Pausen (Nr. 47 und 54), die kürzer sind als ein Normalintervall; wir kommen auf diese später noch zurück. Die folgenden Pausen zeigen eine kleinere Differenz als in der ersten Hälfte, sie betragen nur 1,5—2 und nur die letzte (Nr. 88) ist größer. Entsprechend der Verkürzung der Pausen ist, wie es bei Vorhofs-E.-S. die Regel ist, die physiologische Reizperiode nicht erhalten: Die Intervalle zwischen den die Rhythmusstörung einschließenden Normalsystolen sind kürzer als 2 oder 3 Normalperioden. Bei Doppelreizen kann aber die postextrasystolische Systole auch zu einem solchen Zeitpunkt auftreten, daß die Rhythmusstörung fast genau kompensiert wird. (Nr. 2/4, 35/37, 66/68, 73/75.)

Nach Vagotomie verkürzt sich die Dauer der Normalperioden auf 32. Bei der Reizung bekommen wir nun folgendes Bild (s. umstehende Tabelle):

Unter 10 Differenzen sehen wir sechsmal den Wert 3, zweimal 2, einmal 4 und einmal 5,5. Die kleinste Diff. wäre also 2. Die E.-S. 79, die nur um 0,01″ vor dem zu erwartenden Normalschlage eintritt, kann also den Sinus nicht mehr erreichen und muß daher von einer kompensierenden Pause gefolgt sein; dasselbe gilt für die E.-S. 46, die um 0,02″ zu früh kommt. Die verschiedene Länge der Diff. hat keine erkennbare Beziehung zur Einfallszeit des Extrareizes. Die kürzeste Kupplung ist 19,5, sie ist also nur um wenig länger als die refraktäre Phase des Vorhofes, denn diese beträgt nach unserer Erfahrung für die von uns gewählte Reizstärke ungefähr 16. Dies ließ sich leicht dadurch feststellen, daß der auf einen wirksamen Schließungsschlag folgende Öffnungsschlag fast immer dann versagte, wenn er 0,16″ oder noch früher auf den ersteren folgte*). Man sollte nun glauben, daß die R.-L.-Z. bei früh eintretenden E.-S. länger dauert, als bei spät gesetzten, aber das ist nicht der Fall. Die E.-S. 28 mit der Kupplung 19,5 hat eine Diff. von 3, ebenso aber auch die E.-S. 21 mit der Kupplung 28; dagegen finden wir bei der E.-S. 37 mit der Kupplung 24 eine Diff. von 5,5, bei der

*) *Lewis, Drury* und *Bulger*[14]) reizten am Hundevorhof mit einem um 300—400 % über der Schwelle liegenden Strom und fanden für die absolute refraktäre Phase (R.-P.) bei 200 Reizen in der Minute Werte zwischen 0,029 und 0,118 bei erhaltenen Vagis, und ungefähr 0,125 nach Atropin. Bezüglich des Einflusses der Reizfrequenz (F.) bei atropinisierten Tieren ergaben sich folgende Beziehungen: F. 100, R.-P. 0,2; F. 130—140, R.-P. 0,15 bis 0,17; F. 290, R.-P. 0,08—0,11". Nach unserer Schreibweise würden diese Werte also lauten: 20, 15—17 und 8—11. Unser Wert von 16 würde also ganz gut stimmen. Jedenfalls soll darauf aufmerksam gemacht werden, daß die R.-P. des Vorhofs beträchtlich länger sein kann als die Dauer der P.-Zacke, was ja übrigens schon bekannt ist *(Trendelenburg)*.



Nr.	Dauer der vorangeh. Herzper.	Kupplung	Diff.		Nr.	Dauer der vorangeh. Herzper.	Kupplung	Diff.	
1	32				49	32			
2	32				50	32,5			
3	29	29			51	32			
4	31	31		94,5	52	23	23		
5	34,5		2		53	18	18		76
6	32,5				54	35		3	
7	32				55	32,5			
8	32				56	32			
9	20	20			57	32			
10	22	22		78	58	32,5			
11	36		4		59	32			
12	32				60	32			
13	33				61	32			
14	32				62	32			
15	32				63	22	22		
16	32				64	24	24		82
17	19,5	19,5			65	36		3	
18	32	32		86,5	66	32,5			
19	35		2		67	33			
20	33				68	33			
21	28	28			69	32			
22	35		3	63	70	32			
23	33				71	26	26		
24	32				72	30	30		91
25	32				73	35		3	
26	32,5				74	32			
27	32,5				75	32			
28	19,5	19,5			76	32,5			
29	36		3	55,5	77	32			
30	33				78	32			
31	32				79	31	31		64,5
32	32,5				80	33,5		—	komp.
33	32,5				81	32			
34	32				82	32,5			
35	32,5				83	31			
36	32				84	32			
37	24	24			85	33			
38	37,5		5,5	61,5	86	32			
39	32				87	25	25		60
40	32				88	35		3	
41	32				89	32			
42	32				90	32,5			
43	32,5				91	32			
44	32				92	32			
45	32				93	32,5			
46	30	30		64	94	32			
47	34		—	komp.	95	32			
48	32				96	32			

E.-S. 87 mit der Kupplung 25 wieder eine Diff. von 3. Es ist nicht ersichtlich, warum gerade die E.-S. 37 eine so lange Diff. hat, und wir wollen daher diese Tatsache vorläufig nur zur Kenntnis nehmen, ohne uns auf Erklärungsversuche einzulassen.

Reizungen des rechten Herzohres bei durchschnittenen Vagis haben wir noch in folgenden Versuchen ausgeführt, deren Ergebnisse wir nun kurz wiedergeben können.

Versuch 13. 10 Reizungen. Diff. 1 mal 4,5, 2 mal 4, 6 mal 3 und 1 mal 1,5.

Versuch 14. 9 Reizungen. Diff. 1 mal 4, 2 mal 3,5, 3 mal 3, 1 mal 2 und 1 mal kompensiert (Normalperiode 39,5, Kupplung 38).

Versuch 17. 15 Reizungen. Diff. 1 mal 5, 1 mal 4,5, 4 mal 4, 2 mal 3,5, 1 mal 3, 2 mal 2,5, 4 mal 2.

Prüfen wir nun auch in diesen Versuchen die Beziehungen zwischen der Länge der Diff. und der Einfallszeit der E.-S. In der folgenden Zusammenstellung sind die Kupplungen in aufsteigender Reihe geordnet; dort, wo zwei E.-S. nacheinander auftraten, stehen beide Kupplungen nebeneinander.

Versuch 13. Normalperiode 65.

Kupplung	Diff.
30	3,5
31	3
32	4,5
33	3
34	3
35, 59	3
36	4
45	3
47	3
60	1

Versuch 14. Normalperiode 39,5.

Kupplung	Diff.
25	3
32	3,5
33	2
33,5	3
35, 33	4
36, 31,5	3
38	kompensiert

Versuch 17. Normalperiode 53—54.

Kupplung	Diff.
20, 41	5
25, 28	2,5
28	3,5
28, 35	4
32,5	2
33,5	3
34	4
36	4 und 2,5
37	4,5
42, 23,5	2
44	4
45	3,5
45, 5, 28	2
47, 25	2

Es geht aus diesen Versuchen hervor, daß die Diff. meist um 3 herum liegt, daß aber nach beiden Richtungen Abweichungen vorkommen, die in keiner erkennbaren Beziehung zur Länge der Kupplung, d. h. zur Einfallszeit der E.-S. stehen.

2. Reizung des linken Herzohres.

Versuch 21. Die Ergebnisse der bei intakten Vagis vorgenommenen Reizungen werden wir in einem späteren Teile dieser Arbeit anführen. Nach Vagotomie betrug die Dauer der Normalperiode 34. Die Ergebnisse der Reizung zeigt die folgende Tabelle.



Nr.	Dauer der vorangeh. Herzper.	Kupplung	Diff.	
1	34			
2	34			
3	34			
4	27	27		
5	29	29		96
6	40		6	
7	34			
8	33,5			
9	34			
10	34			
11	34			
12	34			
13	33,5			
14	34			
15	34			
16	34			
17	34			
18	32,5	32,5		
19	17	17		89
20	39,5		5,5	
21	34			
22	34			
23	34			
24	34			
25	34			
26	33,5			
27	25	25		63,5
28	38,5		4	
29	34,5			
30	33,5			
31	34			
32	34			
33	34			
34	18	18		58
35	40		6,5	
36	33,5			
37	34			
38	33			
39	34			
40	34			
41	27,5	27,5		67,5
42	40		6,5	
43	33,5			
44	34			
45	33,5			
46	34			
47	30	30		68
48	38		4	komp.
49	34			
50	34			
51	34			
52	34			
53	26	26		65
54	39		5	
55	34			
66	34,5			
67	34			

Nr.	Dauer der vorangeh. Herzper.	Kupplung	Diff.	
68	17	17		57
69	40		6	
70	34			
71	33,5			
72	34			
73	34			
74	34			
75	34			
76	33	33		
77	16?	16		
78	21	21 } spon-		132
79	25	25 } tan		
80	37		3	
81	34			
82	33			
83	34			
84	19,5	19,5		59,5
85	40		6	
86	34			
87	34			
88	34			
89	34			
90	34			
91	27,5	27,5		
92	17	17		
93	24	24 } spon-		131
94	25	25 } tan		
95	37,5		3,5	
96	34			
97	33			
98	34			
99	33,5			
100	29,5	29,5		69,5
101	40,5		6,5	
102	34			
103	34			
104	33,5			
105	34			
106	34			
107	26,5	26,5		
108	17,5	17,5		82
109	38		4,5	
110	34,5			
111	33,5			
112	34			
113	34			
114	34			
115	23	23		
116	20,5	20,5		82
117	38,5		4,5	
118	34			
119	33			
120	34			
121	34			
122	23	23		
123	20	20		81
124	38		4	
125	34			



Es wurden 15 Reizungen ausgeführt. 8 mal trat nur 1 E.-S. auf, 5 mal folgten zwei, und 2 mal vier E.-S. aufeinander. Die Diff. betragen 3 mal 6,5, 3 mal 6, 1 mal 5,5, 1 mal 5, 2 mal 4,5, 3 mal 4, 1 mal 3,5 und 1 mal 3. Es ist schon daraus ersichtlich, *daß die Diff. bei Reizung der Spitze des linken Herzohres bedeutend länger ist als von der Spitze des rechten*, denn bei dieser lagen die Werte um 3 herum. In unserem Versuche wurde einmal (Nr. 47) die Rhythmusstörung kompensiert; der auf den Sinus zurücklaufende Extrareiz kam offenbar gerade in dem Augenblick an, wo das normale Reizmaterial schon fertig war. Die erste E.-S. der Viererreihe (Nr. 76) kommt jedenfalls schon zu spät. Daß im übrigen auch in diesem Versuche die Dauer der Diff. nicht von der Einfallszeit der E.-S. abhängt, ist schon aus dem Vergleich der E.-S. 34, 41 und 100 zu ersehen, denn diese haben trotz sehr verschiedener

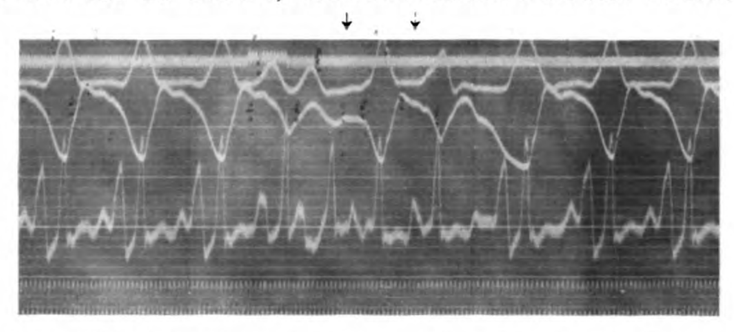


Abb. 1. Die zwei Reiz-E.-S. sind von zwei spontanen E.-S. gefolgt (↓): Siehe die hohe, zweiphasische P-Zacke der Normalschläge.

Kupplungen dieselbe Diff. Dagegen zeigt sich die interessante Tatsache, daß diese einzelnen E.-S. die längste Diff. haben, während in den ziemlich gleich gebauten Viererreihen 76—79 und 91—95 sich am Schlusse die kürzeste Diff. von 3 und 3,5 ergibt. Diese Werte sind aber hier nicht zum Vergleich heranzuziehen; die Kurve zeigt nämlich, daß von den vier Extrasystolen nur die beiden ersten künstlich ausgelöst sind, während die beiden letzten spontane E.-S. sind, die auch eine kleinere Vorhofzacke haben als die Normalschläge. Dies ist aus Abb. 1 deutlich zu ersehen. Auf die Tatsache selbst kommen wir noch zurück.

Wir haben noch in einem zweiten Versuche (13) das linke Herzohr gereizt, dies geschah aber erst mehr als eine Stunde nach der Durchschneidung der Vagi und der Accelerantes: dementsprechend war die Dauer der Normalperiode lang (77). Es sind nur 6 einzelne E.-S. verzeichnet worden, die Diff. schwanken zwischen 3 und 6 und verhalten sich in folgender Weise zur Einfallszeit der E.-S. (Diff. in Klammer): 38,5 (3), 39 (3), 48 (6), 49 (6), 61 (4 und 5).

3. Reizung der unteren Hohlvene nahe der A.-V.-Grenze.

Versuch 23. Vagi intakt.

Nr.	Dauer der vorangeh. Herzper.	Kupplung	Diff.		Nr.	Dauer der vorangeh. Herzper.	Kupplung	Diff.	
1	33				53	33,5			
2	33				54	34			
3	33				55	33,5			
4	33				56	33,5			
5	33,5				57	15,5	15,5		
6	33,5				58	38		4	53,5
7	34				59	34			
8	34				60	34			
9	31	31			61	33			
10	35,5		2	66,5	62	34,5			
11	33,5				63	33,5			
12	33				64	33,5			
13	33,5				65	33,5			
14	33,5				66	33,5			
15	24,5	24,5			67	33,5			
16	18,5	18,5		80	68	34			
17	37		3,5		69	34			
18	33,5				70	18	18		
19	33,5				71	21	21		
20	33				72	21	21	spont. E.-S. 3,5?	96
21	33				73	37?			
22	27	27			74	33,5			
23	37,5		3,5	64,5	75	33			
24	34				76	33			
25	33				77	34			
26	34				78	33			
27	31	31			79	16	16		
28	35,5		2	66,5	80	38		4	54
29	33,5				81	34			
30	34				82	34			
31	33				83	33,5			
32	18	18			84	33,5			
33	37		4	56	85	34			
34	33				86	26	26		
35	34				87	38		4	64
36	33,5				88	34			
37	24,5	24,5			89	34			
38	21	21		81,5	90	34			
39	36		3		91	33			
40	33				92	27	27		
41	33,5				93	18	18		83
42	34				94	38		4	
43	33,5				95	34			
44	24,5	24,5			96	33			
45	37,5		3,5	60,5	97	33,5			
46	34				98	34			
47	34				99	33			
48	33				100	22	22		
49	34				101	27?	27?		85
50	31	31			102	36?			
51	36		2,5	67	103	34			
52	33,5				104	34			



Nr.	Dauer der vorangeh. Herzper.	Kupplung	Diff.		Nr.	Dauer der vorangeh. Herzper.	Kupplung	Diff.	
105	33				118	34			
106	33,5				119	34			
107	33,5				120	33	33		68 komp.
108	34				121	35			
109	34				122	34			
110	33,5				123	34			
110	33,5				124	34			
112	34				125	34			
113	34				126	34			
114	30,5	30,5		66,5	127	24,5	24,5		61,5
115	36		2		128	37		3	
116	34				129	34			
117	33,5				130	34			

Die vorstehende Tabelle zeigt fast durchwegs Diff. von 3—4. Einmal (Nr. 120) wird die Rhythmusstörung kompensiert, weil der Extrareiz nur um 0,01″ vor dem zu erwartenden Normalreize gesetzt wurde. Die Bigemini 9/10, 27/28, 50/51 und 114/115 sind einander sehr ähnlich: Die Werte lauten zweimal 31, 35,5, einmal 31, 36 und einmal 30,5, 36. Hier ist die Differenz zwischen der Pause und dem Normalintervall am kürzesten (2—2,5) und man darf wohl auch in diesen Fällen eine Kompensation annehmen, obwohl der Bigeminus etwas kürzer ist, als die Summe des vorhergehenden und des nachfolgenden Normalintervalls (67, 67,5 und 68). Wir werden aber diese Verkürzung für unsere spätere Untersuchug im Auge behalten und ebenso auch die Tatsache, daß nach den zwei künstlichen E.-S. 70 und 71 eine spontane (72) auftritt.

Es wurden dann 2 mg *Atropin* intravenös eingesprizt und nach 2 Minuten mit der Aufnahme begonnen. Es zeigte sich nun, daß nicht nur keine Pulsbeschleunigung eingetreten, sondern die Dauer der Herzperiode sogar noch etwas länger geworden war (35—36). Es sind nun 22 Reizungen vorgenommen worden: von diesen müssen wir zwei für die spätere Besprechung ausschalten. Für die übrig bleibenden 20 ergeben sich folgende Diff.: Je 1 mal 7, 6, 5,5 und 5. 2 mal 4,5, 10 mal 4, 1 mal 3,5 und 3 mal 3. Von den 20 Werten liegen also 10 bei 4 und 16 zwischen 3 und 4,5. Die längsten Diff. 7 und 6 betreffen die zwei Reizungen mit den kürzesten Kupplungen (17 und 18), so daß der Reiz fast unmittelbar nach dem Ende der refraktären Phase wirkte. Sie finden sich gegen das Ende der Kurve, wo die Hohlvene schon öfter gereizt worden war, während im ersten Teile des Versuches auf eine Kupplung 18 eine Diff. von 4 folgte.

Im nächsten Versuch (24) betrug die Länge der Herzperiode nach Vagotomie 35. Es sind 14 Reizungen vorgenommen worden,



wobei 6 mal nur eine E.-S. auftrat, 7 mal zwei hintereinander und 1 mal 3. 1 mal wurde die Rhythmusstörung kompensiert, weil die E.-S. nur um 0,01″ vor dem zu erwartenden Normalschlage eintrat. 1 mal läßt sich die Diff. nicht bestimmen; im übrigen finden sich folgende Werte: 2 mal 5,5, 1 mal 5, 2 mal 4,5, 3 mal 4, 2 mal 3,5, je einmal 3 und 2. Es liegen also von 12 Werten 10 zwischen 3,5 und 5,5. Die Beziehungen der Diff. zur Kupplung, also zur Einfallszeit der E.-S. ergeben sich aus folgender Zusammenstellung: Es sind zunächst zwei E.-S.-Paare da, mit den Kupplungen 34 und 14. Die erste E.-S. kann nicht auf den Sinus zurückgelaufen sein, denn auch die einzelne E.-S. mit kompensierender Pause hatte die Kupplung 34. Es kommt also für die Reizrückleitung nur die zweite E.-S. mit der Kupplung 14 in Betracht. Dies ist der kleinste Wert, den wir überhaupt gefunden haben, gewöhnlich betrug die refraktäre Phase für den Vorhof 16. Wir bekommen also für diese beiden Paare und für die einzelnen E.-S. folgende Reihe: (Diff. in Klammer): 34,14 (5 und 4), 26 (5,5, letzte Reizung), 26,5 (4), 28 (2), 29 (3), 29,5 (3,5), 34 (kompensiert). Im großen und ganzen scheinen also die früher auftretenden E.-S. eine größere Diff. zu haben, ohne daß strenge Beziehungen bestünden. Die ungewöhnlich lange Diff. der E.-S. mit der Kupplung 26 ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß es die letzte Reizung war. Bemerkenswert und nicht ganz verständlich ist, daß bei fast allen E.-S. das P.-R.-Intervall beträchtlich verkürzt ist (6 statt 10), so daß der Reiz also auf einem kürzeren Wege die Kammer erreicht haben muß.

4. Reizung der oberen Hohlvene.

Wir beginnen mit dem Versuch 13, obwohl da die Reizung erst spät — 86 Minuten nach der Durchschneidung der Herznerven — vorgenommen wurde. Die Reizelektroden lagen hoch, ungefähr 2 cm. über dem Sinusknoten, und zwar außen an der oberen Hohlvene. Die Dauer der Herzperiode betrug 83, das Herz schlug also entsprechend dem weit gediehenen Ausfall des Acceleranstonus langsam. Es sind nur 7 Reizungen ausgeführt worden und alle ergeben, obwohl die Kupplung zwischen 38 und 69 schwanken, die Diff. 3.

Versuch 25. In diesem Versuche wurden die beiden Reizelektroden knapp über dem Sinusknoten in die obere Hohlvene eingehakt, und zwar so, daß sie in der Längsachse des Gefäßes saßen und 4—5 mm voneinander entfernt waren. Es wurde mit schwachem Strom (12 cm Rollenabstand) und mit starkem Strom (6 cm R.-A.) gereizt.



Die Aufnahme bei intakten Vagis zeigte eine doppelgipflige P.-Zacke: der erste Gipfel war rund und niedriger, der zweite spitz und höher. Stellenweise wird die P.-Zacke kleiner, und dort kann die erste Phase ganz verschwinden oder so undeutlich werden, daß die Messung ungenau wird. Daß auch an diesen Stellen nicht von der Spitze aus gemessen werden darf, erhellt daraus, daß man sonst zu einer stark verkürzten Überleitungszeit käme (0,06 statt 0,10″), so daß es klar ist, daß die erste Phase bei der Verkleinerung der Vorhofzacke verschwunden ist; denn daß die Überleitungszeit sich tatsächlich nicht geändert hat, ist auch aus den Suspensionskurven zu ersehen.

Es sind zunächst 14 Reizungen mit schwachem Strom ausgeführt worden; infolge der geringen Stromstärke war immer nur der Öffnungsschlag wirksam, es sind also nur einzelne E.-S. erzielt worden. Nur an einer Stelle folgten zwei E.-S. aufeinander: die erste ist durch den Reiz hervorgerufen, der unmittelbar nach dem Ablaufe der refraktären Phase (Kupplung 14,5) wirksam war, die zweite ist eine spontane E.-S., die nach der Kupplung 38 eintritt. Die Dauer der Normalperioden schwankt etwas, und zwar zwischen 38 und 40. Zwei E.-S. die spät auftraten, sind von einer kompensierenden Pause gefolgt, die Diff. der übrigen betragen: je 1 mal 4, 3,5, 3 und 2,5, 3 mal 2, 3 mal 1,5 und 2 mal 1. Die Beziehung der Diff. zur Länge der Kupplung ergibt sich aus folgender Zusammenstellung (Diff. in Klammer): 20 (2,5), 22 (4), 24 (1,5), 25,5 (2), 26 (1,5), 26,5 (3,5), 27,5 (3), 31 (1), 32,5 (2), 34 (1,5 und 3), 37 und 37,5 kompensiert. Dann trat einmal zwischen den Reizungen eine spontane E.-S. mit der Kupplung 36 auf und ihr entspricht die Diff. 1.

Die bei Reizung mit starkem Strom gewonnenen Werte sind in der folgenden Tabelle enthalten.

Wenn wir diese Tabelle überblicken, sehen wir, daß bei Reizung mit stärkerem Strome die Diff. noch etwas kürzer werden als bei Reizung mit schwachem Strom. Unter 14 Diff. finden wir folgende Werte: 2 mal 2, 2 mal 1,5, 9 mal 1 und 1 mal 0. Bei der Reizung mit schwachem Strome war, wie erwähnt, eine spontane E.-S. mit der Kupplung 36 aufgetreten; es ist nun sehr interessant, daß nach einigen Reizungen mit stärkerem Strom diese spontanen E.-S. regelmäßig nach den künstlich ausgelösten auftreten und daß die Kupplungen wieder so lang oder nur wenig länger sind (36—38). Man muß also annehmen, daß dieser Wert (36—38) die präautomatische Pause für den in der Nähe des Sinusknotens gelegenen Reizherd darstellt und daß dieser durch die vorangehende künstliche, wenn auch indirekte Reizung des Sinusknotens zur Reizbildung veranlaßt wird. Diese spontane E.-S. findet sich zuerst bei Nr. 33, nachdem vorher sowohl der Schließungs- wie der Öffnungsschlag gewirkt hatten; dies ist auch bei Nr. 53, 60 und 67 der Fall. Dort wo in



Versuch 25. **Vagi intakt, Reizung mit stärkerem Strom.**

Nr.	Dauer der vorangeh. Herzper.	Kupplung	Diff.		Nr.	Dauer der vorangeh. Herzper.	Kupplung	Diff.	
1	37,5				48	38			
2	37,5				49	37			
3	38				50	38			
4	26	26			51	30	30		
5	39,5		1,5	65,5	52	16	16		122,5
6	38				53	36	36	spont.	
7	38				54	40,5		2,5	
8	38				55	38			
9	37,5				56	38			
10	35,5				57	37,5			
11	23	23			58	19	19		
12	40		1	63	59	18	18		113,5
13	39				60	37	37	spont.	
14	38,5				61	39,5		1	
15	38				62	38,5			
16	38				63	38			
17	36				64	38			
18	25,5	25,5			65	18	18		
19	40		1	65,5	66	18,5	18,5		113,5
20	39				67	38	38	spont.	
21	38				68	39		1	
22	38				69	38			
23	37				70	38,5			
24	38				71	38,5?			
25	21,5	21,5			72	16	16		
26	39		1	60,5	73	38	38	spont.	93,5
27	38				74	39,5		2	
28	38				75	37,5			
29	38				76	38			
30	38				77	27	27		
31	22	22			78	18,5	18,5		121,5
32	26	26			79	36	36	spont.	
33	36	36	(spont.)	124	80	40		2	
34	40		1,5		81	38			
35	38,5				82	38			
36	38				83	38			
37	38				84	22	22		
38	38				85	18	18		117,5
39	23	23			86	37,5	37,5	spont.	
40	38		0	61	87	40		1	
41	38				88	39			
42	38				89	38,5			
43	38				90	35	35		
44	38				91	17,5	17,5		129,5
45	22	22			92	38	38	spont.	
46	39		1	61	93	39		1	
47	38				94	38			

der ersten Hälfte des Versuches der Schließungsschlag unwirksam war und nur eine künstliche E.-S. auftrat, blieb die spontane E.-S. aus (Nr. 4, 11, 18, 25, 39 und 45). Erst später, bei Nr. 73, nachdem wiederholte Reizungen zu Doppelschlägen geführt hatten, kam

die spontane E.-S. schon nach einem künstlichen Reiz. Es scheint also, als ob die spontane Reizbildung oder der Austritt des Reizes aus dem Reizherd durch mehrere vorangegangene künstliche Reizungen erst in Gang gebracht würde; es ist aber dabei auch die Kupplung der unmittelbar vorhergehenden künstlichen E.-S. zu berücksichtigen: die spontanen E.-S. treten (mit Ausnahme der Nr. 32) dann auf, wenn vorher eine künstliche E.-S. kurz nach dem Ende der Refraktärphase ausgelöst worden war. Auch dies kann dazu beitragen, daß die einzelnen künstlichen E.-S. im ersten Teile der Tabelle nicht von spontanen E.-S. gefolgt waren.

Nach Vagotomie trat kaum eine Beschleunigung des Herzschlages ein. Es wurde nun wieder zuerst mit schwachem Strome gereizt, so kamen 12 einzelne E.-S. zustande; die Diff. betragen: je 1 mal 3,5 und 3, 4 mal 2, 2 mal 1 und 4 mal 0. Es trat keine spontane E.-S. auf. Bei Reizung mit stärkerem Strom sind 14 Reizungen ausgeführt worden. Die Diff. betragen: 2 mal 2, 1 mal 1,5, 3 mal 1 und 8 mal 0. Auch hier sind sie also bei stärkerem Strom etwas kürzer. Es ist aber die Vorhofzacke manchmal so klein, daß eine genaue Messung nicht überall möglich ist. Es finden sich zwei spontane E.-S. mit den Kupplungen 29,5 und 35,5. *Nach Atropin* beträgt die Dauer der Normalperiode 39—40. Es sind mit schwachem Strome 11 Reizungen ausgeführt worden. Die Diff. konnte einmal nicht bestimmt werden, die anderen Werte betragen: 2 mal 2, 1 mal 1,5, und 7 mal 1. Keine spontane E.-S.

Versuch 24. Wir haben den ersten Teil dieses Versuches schon erwähnt, als wir von der Reizung der unteren Hohlvene sprachen. Die Reizung der Cava superior wurde erst 28 Minuten nach der Durchschneidung der Herznerven vorgenommen. Die Reizelektroden lagen so wie in dem eben erwähnten Versuch 25 der Länge nach auf der oberen Hohlvene, waren 4 mm voneinander entfernt, und die untere Elektrode saß unmittelbar oberhalb des Sinusknotens. In diesem Falle haben die Reizungen kompliziertere Störungen zur Folge gehabt, wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht. Es sei erwähnt, daß die Normalschläge und die E.-S. große positive Vorhofzacken haben und daß es sich um eine schöne, gut meßbare Kurve handelt.

Dieser Versuch ist in mehrfacher Hinsicht von großem Interesse. Vor allem sehen wir hier, obwohl die Elektroden ebenso nahe dem Sinusknoten lagen wie in dem vorher besprochenen Versuche 25, doch Diff. von ganz ungewöhnlicher Länge, wie wir sie bisher auch von den entferntesten Punkten des Vorhofs nicht erhalten haben. Die Differenzen zwischen der Pause und dem folgenden Normalintervall betragen: 1 mal 22, 2 mal 21, 1 mal 17,5, 2 mal 16, je 1 mal



Versuch 24.

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Diff.		Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Diff.	
1	40,5				51	22,5	22,5		86,5
2	40,5				52	64		22	
3	40,5				53	42			
4	40,5				54	46			
5	32	32			55	46			
6	18	18		108,5	56	43,5			
7	58,5		10		57	18	18		
8	48,5				58	19	19		96,5
9	38,5	38,5	spont.	82,5	59	59,5		16	
10	44		4		60	43,5			
11	40	40			61	46			
12	19	19		116	62	45			
13	57		11		63	42			
14	46				64	41,5			
15	48				65	41			
16	45				66	18	18		68
17	42				67	50		4	
18	17	17			68	46			
19	18	18		96,5	69	44			
20	61,5		16		70	44,5			
21	45,5				71	42,5			
22	47				72	41,5			
23	44				73	41			
24	42,4				74	16	16		
25	42				75	28,5	28,5		104
26	32	32			76	59,5		17,5	
27	63 5		21	95,5	77	42			
28	42,5				78	45			
29	46				79	43			
30	45				80	42,5			
31	42,5				81	41			
32	42				82	30	30		
33	20	20			83	14,5	14,5		97
34	16	16		95	84	52,5		8,5	
35	59		15,5		85	44			
36	43,5				86	43			
37	48				87	44			
38	44,5				88	42			
39	43,5				89	41			
40	42				90	31	31		93
41	42				91	62		21	
42	24	24			92	41			
43	17	17		96	93	45			
44	55		12		94	43,5			
45	43				95	42			
46	46				96	40,5			
47	45				97	41			
48	43,5				98	40,5			
49	42								
50	41,5								

15,5, 12, 11, 10, 8,5 und 3,5*). Diese Zahlen sind in Anbetracht des Umstandes, daß die Elektroden unmittelbar über dem Sinusknoten lagen, so auffallend, daß man sie unmöglich als R.-L.-Z. auffassen kann, und zwar um so weniger, als sie sehr weit auseinander liegen. Nun stellen sie die Differenz dar zwischen der Pause und dem folgenden Normalintervall und da zeigt sich wieder eine wichtige Abweichung gegenüber den vorher besprochenen Versuchen. Die Normalperiode hat nämlich nach den E.-S. nicht dieselbe Länge wie vor der Reizung. Im Beginn der Kurve sehen wir vier gleichlange Normalperioden (40,5). Aber schon die ersten Reizungen haben eine nachhaltige Wirkung auf die Länge der folgenden Normalperioden. Denn nach der Pause Nr. 7 (50,5) folgt nicht das Intervall 40,5, sondern 48,5, es ist also wesentlich länger. Wenn wir nun längere Reihen von Normalperioden ansehen, wie Nr. 14—17, 21—25, besonders aber die längeren 44—50, 60—65 usw., so sehen wir, daß immer die letzte von diesen Normalperioden die kürzeste ist und fast die Länge der Perioden im Beginne der Kurve aufweist. Es scheint also, als ob sich die durch die Reizungen hervorgerufene Unordnung in der normalen Reizbildung allmählich beruhigte, daß der Normalrhythmus wieder zur Norm zurückkehrt und durch die nächste Reizung immer wieder gestört wird. Dabei vollzieht sich diese Rückkehr zur Norm oft in Schwankungen, indem das auf die Pause folgende Normalintervall kürzer ist als das folgende und dieses wieder länger als das nächstfolgende. Die folgenden Beispiele zeigen dies (Kupplungen fettgedruckt):

Nr. 18—26: **17**, **18**, 61,5, 45,5, 47, 44, 42,5, 42,
Nr. 33—40: **20**, **16**, 59, 43,5, 48, 44,5, 43,5, 42,
Nr. 42—50: **24**, **17**, 55, 43, 46, 45, 43,5, 42.

Dies ist um so merkwürdiger, als das Herz schon fast seit $^1/_2$ Stunde dem Einflusse der extrakardialen Nerven entzogen war, so daß es sich um einen rein peripheren Vorgang handeln muß. Es sei noch erwähnt, daß etwa die Hälfte der postextrasystolischen Systolen, nämlich die Nr. 7, 13, 27, 44, 67 und 84 eine etwas kleinere Vorhofzacke haben als die anderen Normalschläge. Ob dies einen anderen Reizursprung bedeutet, ist fraglich; jedenfalls zeigen die folgenden Normalschläge keine Änderung in den Vorhofzacken, so daß die auf diese postextrasystolischen Systolen folgende Arhythmie, wenig-

*) Unter allen E.-S. ist nur eine, nämlich Nr. 9, spontan aufgetreten und diese hat bemerkenswerterweise so wie in dem vorher besprochenen Versuch 25 wieder die Kupplung 38,5. Ihr Vorhofzacke unterscheidet sich nicht von der der Normalschläge. Die dazu gehörende Differenz beträgt 3,5.

stens auf Grund des Elektrokardiogramms, nicht aus Verschiebungen des Reizursprungs erklärt werden kann. Die Tatsache, daß die Normalperioden nach der Reizung länger sind als im Beginn der Kurve, wo die Frequenz des entnervten Herzens rein zum Ausdruck kommt, sowie der Umstand, daß diese Verlängerung allmählich zurückgeht, wenn genug Zeit bis zur nächsten Reizung verstreicht, endlich die außergewöhnliche Länge der postextrasystolischen Pausen, die es unmöglich macht, die Differenz einfach als R.-L.-Z. aufzufassen — alles dies spricht dafür, daß es sich da um eine starke und die Reizung überdauernde *Hemmung* handelt. Daß aber solche Arhythmien an einem vollständig entnervten Herzen zustande kommen können, ist deswegen von großem Interesse, weil man auch beim Menschen eine außerordentliche Länge der sogen. R.-L.-Z. und eine allmählich abklingende Verlängerung bzw. fortschreitende Verkürzung der folgenden Normalperioden findet und man leicht versucht sein könnte, dieses Verhalten auf eine Abnahme des Vagustonus zurückzuführen und vielleicht auch das Auftreten der E.-S. mit Schwankungen im Tonus der extrakardialen Nerven in Zusammenhang zu bringen. Es ist zwar richtig, daß es sich in unserem Versuche um eine elektrische Reizung handelt und daß es bei spontanen E.-S. anders sein kann, aber unser Befund mahnt doch zur Vorsicht.

Noch ein anderer Umstand verdient unsere Aufmerksamkeit. Wenn wir bei den 13 Reizungen überall die Kupplungen und die Pause addieren, so bekommen wir folgende Werte: 68, 82,5 (spontane E.-S.), 86,5, 93, 95, 95,5, 96, 2mal 96,5, 97, 104, 108,5 und 116. Es liegen also von den 13 Werten 7 zwischen 93 und 97, was bei den großen Unterschieden in der Länge der R.-L.-Z. merkwürdig ist, und es ist besonders auffallend, daß vier aufeinanderfolgende Werte fast gleich sind (Nr. 18—20, 26—27, 33—35 und 42—44). Wenn wir nun die einzelnen Summanden dieser Zahlen zusammenstellen, bekommen wir folgende Reihe (die Kupplungen sind fettgedruckt): 68 = **18** + 50, 82,5 = **38,5** + 44 (spontane E.-S.), 86,5 = **22,5** + 64, 93 = **31** + 62, 95 = **20** + **16** + 59, 95,5 = **32** + 63,5, 96 = **24** + **17** + 55, 96,5 = **17** + **18** + 61,5, 96,5 = **18** + **19** + 59,5, 97 = **30** + **14,5** + 52,5, 104 = **16** + **28,5** + 59,5, 108,5 = **32** + **18** + 58,5, 116 = **40** + **19** + 57. Wenn wir aus dieser Reihe nur die fast gleichen Werte 95—97 herausgreifen, so sehen wir, daß bei ihnen die Länge der Pause zwischen 52,5 und 63,5 schwankt, also um 11, so daß also die verschiedene Länge der Kupplung durch die Pause so kompensiert sein muß, daß ungefähr dieselbe Summe (95—97) herauskommt. Dies scheint nun gegen die Hemmung zu sprechen, denn man sollte erwarten, daß eine stärkere Hemmung, also eine längere Pause entsteht, wenn eine E.-S. sehr früh oder wenn zwei E.-S.



hintereinander erzeugt werden, daß aber nach längeren Kupplungen die Hemmung weniger ausgesprochen sein wird. Dies ist aber nicht immer der Fall; so sehen wir nach der Kupplung 31 (Nr. 90) die Pause 62, nach der Kupplung 32 (Nr. 26) die Pause 63,5, nach der Kupplung 22,5 (Nr. 51) die Pause 64, aber nach der kurzen Kupplung 18 (Nr. 66) die kurze Pause 50 und auch nach Doppelschlägen kurze Pausen, wie z. B. bei Nr. 33—34: 20, 16, 59 usw., wo man eine stärkere Hemmung erwarten sollte. In diesen Beispielen hat also die Hemmung die Tendenz, die Länge der Kupplung auszugleichen, so daß fast gleiche Bigemini herauskommen.

Daß bei der auf die E.-S. folgenden Arhythmie die Vagusendigungen eine Rolle spielen, ergibt sich aus der Fortsetzung des Versuches; denn als 1 Minute nach der *intravenösen Injektion von 1,5 mg Atropin* die Reizungen wiederholt wurden, trat diese Arhythmie nicht mehr auf. Die folgende Tabelle zeigt dies.

Es ist zunächst zu bemerken, daß sich die Normalfrequenz 1 Minute nach der Atropininjektion noch nicht geändert hat; die Dauer der Herzperiode nimmt erst im weiteren Verlaufe der Kurve etwas ab. Die Differenzen sind nun viel kürzer als vor dem Atropin. Sie betragen: je 1 mal 10 und 9, 2 mal 8, je 1 mal 7,5, 7 und 6,5, 2 mal 6, je 1 mal 5, 4,5, 4, 3, 2,5 und 2, 2 mal 1,5 und 1 mal 1. Schon die großen Unterschiede in diesen Werten zeigen, daß es sich auch hier nicht R.-L.-Z. im eigentlichen Sinne des Wortes handeln kann. Die längeren Differenzen finden sich mehr gegen das Ende der Kurve, wo schon öfter gereizt worden war. Außerdem ist zu bemerken, daß besonders in der ersten Hälfte der Kurve nach den künstlich erzeugten Doppelschlägen oft eine spontane E.-S. auftritt, die gewöhnlich nicht auf die Kammern übergeht; die Kupplung dieser spontanen E.-S. ist aber jetzt kürzer als vor dem Atropin, wo sie mit der im Versuch 25 übereinstimmte und 38,5 lang war; sie beträgt nun 19—21, einmal 34 und erst gegen das Ende der Kurve 38. Die auf die E.-S. folgenden Normalperioden zeigen keine Arhythmie wie vor dem Atropin, aber es ist doch an manchen Stellen zu sehen, daß auch jetzt noch derselbe Einfluß sich geltend machen möchte, daß er aber nicht mehr so zum Durchbruch kommt. So zeigt die Reihe 38—42 die absteigenden Werte: 39, 38, 38, 37,5 (die Kurve ist noch einmal genau nachgemessen worden) und die Reihe 46—49 die Werte 39, 38, 38, 37. Auch an anderen Stellen ist die auf die Pause folgende Periode noch ganz wenig verlängert. Man kann also wohl annehmen, daß die Mitreizung der Vagusendigungen zwar den Hauptanteil an der Hemmung hat, daß aber auch nach Lähmung der Vagi noch eine geringe Hemmung zustande kommen kann.



Versuch 24. **Nach Atropin.**

Nr.	Dauer der vorangeh. Herzper.	Kupplung	Diff.		Nr.	Dauer der vorangeh. Herzper.	Kupplung	Diff.	
1	41,5				73	28	28		
2	41				74	18	18		104
3	41				75	18	18	spont., block.	
4	41				76	40,5		3	
5	41				77	37,5			
6	41				78	36			
7	25	25			79	36			
8	22	22		95	80	36			
9	48		7		81	33	33		
10	41				82	38		2,5	71
11	41				83	35,5			
12	38	38			84	36			
13	17	17		116	85	35			
14	20,5	20,5	spont., block.		86	36			
15	42,5		1,5		87	24	24		
16	41				88	18	18		86
17	41				89	44		8	
18	40,5				90	36			
19	29	29			91	34,5			
20	17	17		109	92	35			
21	19	19	spont., block.		93	35			
22	44		4		94	22	22		
23	40				95	42		6	64
24	40				96	36			
25	40				97	35			
26	39				98	35			
27	36	36			99	35			
28	17	17		115	100	16,5	16,5		
29	20	20	spont., block.		101	46		10	62,5
30	42		2		102	36			
31	40				103	34,5			
32	39				104	35			
33	40				105	27	27		
34	28,5	28,5			106	18,5	18,5		89,5
35	19	19		109	107	44		8	
36	21	21	spont., block.		108	36			
37	40,5		1,5		109	35,5			
38	39				110	35,5			
40	38				111	35			
41	38				112	35,5			
42	37,5				113	35			
43	24	24			114	30,5	30,5		
44	?	?			115	18	18		
45	?				116	38	38	spont., kl. P.	128,5
46	39				117	42		6	
47	38				118	36			
48	38				119	35,5			
49	37				120	35			
50	21	21			121	36			
51	16	16		109	122	35			
52	34	34	spont., block.		123	28	28		
53	38		1		124	40,5		4,5	68,5
54	37				125	36			
55	37				126	35			
56	36				127	36			
57	37				128	36			
58	24,5	24,5		66,5	129	36			
59	42		5		130	22	22		
60	37				131	21	21		86,5
61	36				132	43,5		7,5	
62	36				133	36			
63	36				134	36			
64	36				135	36			
65	36				136	36			
66	32	32			137	36			
67	19,5	19,5		95,5	138	36			
68	44		6,5		139	27	27		
69	73,5				140	19	19		92
70	36				141	46		9	
71	36,5				142	37			
72	37				143	36,5			
					144	37			
					145	36			

5. Reizung des Sinusknotens*).

Versuch 22. Das rechte Herzrohr wurde gegen die Herzspitze zu heruntergezogen, das linke Herzrohr suspendiert; die Reizelektroden wurden beiderseits vom Kopfe des Sinusknotens angelegt, die eine etwa 4 mm oberhalb an der Cava sup., die andere unterhalb an der Basis des rechten Herzohres, so daß der Kopf des Sinusknotens in der interpolaren Strecke lag.

Reizung bei intakten Vagis. Dauer der Normalperiode 44, im weiteren Verlauf der Kurve 45—46. Es sind 14 Einzel- und Doppelreizungen ausgeführt worden. Die Differenz ist einmal nicht zu bestimmen, die anderen Werte betragen: 6mal 1 und 4mal 0,5. Dann wurden viele Reizungen unmittelbar hintereinander vorgenommen, so daß eine Reihe von 12 E.-S. entstand; darauf folgte die Pause 49,5, während sie sonst 47 betrug: sie ist also um 2,5 länger. Auch die unmittelbar folgenden beiden Bigemini haben noch etwas längere Pausen (49,5 und 48,5). Dreimal sind nach Doppelschlägen spontane E.-S. aufgetreten; die zugehörigen Kupplungen betragen 46, 40 und 38,5.

Nach Vagotomie verkürzte sich die Dauer der Herzperiode auf 38—38,5 bei hoher spitzer Vorhofzacke, später 45—46 bei kleiner, gespaltener Vorhofzacke. Es lassen sich 14 Differenzen berechnen. Diese betragen: je 1 mal 6, 4, 3 und 2, 5 mal 1 und 5 mal 0. Worauf die großen Verzögerungen (6 und 4) beruhen, ist aus der Kurve nicht zu entnehmen. Es sind ferner nach Doppelschlägen 3 mal spontane E.-S. aufgetreten, die zugehörigen Kupplungen betragen 39,5, 45 und 40. — *Nach 2 mg Atropin* beträgt die Dauer der Herzperiode 44—45. Es lassen sich 15 Differenzen berechnen. Diese betragen: 1 mal 10 (letzte Reizung), 2 mal 6,5, 2 mal 4, 1 mal 3,5, 3 mal 3, 4 mal 2 und je 1 mal 1,5 und 1. Spontane E.-S. sind nicht aufgetreten.

Versuch 26. Reizung des Sinusknotens der Länge nach. Die eine Elektrode liegt am Herzrohr-Cava-Winkel etwas dorsal vom Kopf des Sinusknotens, die andere halbwegs zwischen diesem und der Cava infer. Rollenabstand 10 cm, *Bei intakten Vagis* betrug die Dauer der Normalperioden 46—46,5. Die Normalschläge haben eine zweiphasische Vorhofzacke mit vorangehender Negativität. die E.-S. eine große positive Vorhofzacke, und zwar sowohl, wenn der Schließungsschlag wirkte wie nach dem Öffnungsschlage. Gewöhnlich wirkte entsprechend der geringen Stärke des Reizstromes nur die Öffnung, und von 13 Reizungen haben 10 nur *eine* E.-S. erzeugt. Die Differenzen betragen je 1 mal 2,5, 2 und 1,5, 3 mal 1, 2 mal 0,5 und 5 mal 0. Die längste Verzögerung findet sich nach einem Doppelschlage mit den Kupplungen 37 und 16; bei einem anderen Doppelschlage mit den Kupplungen 23 und 15 war die postextrasystolische Systole nach der Kupplung von 47 eingetreten, aber von einem anderen Punkte ausgegangen, was sich auch später in diesem Versuche öfter wiederholte. Dieser spontanen E.-S. entspricht die Differenz 0.

Nach Vagotomie betrug die Dauer der Normalperioden 44—45,5, die Vorhofzacken sind nun zunächst positiv, nehmen aber schon nach den ersten Reizungen dieselbe Form an wie vor der Vagotomie. Dann kommt es an drei Stellen vor, daß nach den Reizungen wieder die positive P-Zacke für einige Schläge zum Vorschein kommt. Wir schalten diese Stellen für die spätere Besprechung aus. Es sind im ganzen 17 Reizungen ausgeführt worden und an den 14 hier in Betracht kommenden Stellen finden wir die folgenden Differenzen: je 1 mal 2 und 1,5, 3 mal 1, 2 mal 0,5 und 7 mal 0. — *Nach 1,5 mg Atropin* beträgt die Dauer der Normalperioden 45. Die Vorhofzacke ist groß und spitz, wird dann kleiner und ist in der zweiten Hälfte der Kurve klein

*) Die Abschnitte 5, 6, 7 und 8 (1. Teil) sind irrtümlich klein gedruckt worden.



und spitz. Es sind 17 Reizungen ausgeführt worden und bei nicht weniger als 13 von diesen hat die postextrasystolische Systole eine andere Vorhofzacke als die der betreffenden Reizung vorangehenden Normalschläge. Der Unterschied in der Form ist manchmal äußerst geringfügig und betrifft nur die deutlichere oder kaum mehr erkennbare Ausbildung eines der spitzen Zacke vorangehenden Vorschlages. An diesen Stellen ist eine genaue Messung nicht möglich. Wenn man ohne Rücksicht auf diese Formverschiedenheiten dort, wo eine genaue Messung ausführbar ist, die Differenzen bestimmt, so ergeben sich folgende Werte: 1mal 1,5, 6mal 1 und 9mal 0. Nach drei Reizungen ergeben sich die scheinbar langen Differenzen 2, 3 und 4, aber an diesen Stellen spricht alles dafür, daß diese Werte nicht richtig sind, sondern durch die nicht mehr erkennbare Ausbildung des Vorschlages zur Vorhofzacke zustande kommen, so daß die Pause zu lang genommen wird.

6. Wirkung des Ausfalles des Acceleranstonus.

Wir haben bisher diejenigen Differenzen angeführt, die vor und nach Vagotomie bzw. nach Atropininjektion bestimmt wurden, und wollen sie jetzt mit den Werten vergleichen, die nach der Durchschneidung beider Accelerantes gewonnen wurden.

Versuch 21. Reizung des linken Herzohres.

Nach Vagotomie (siehe S. 361): 3mal 6,5, 3mal 6, je 1mal 5,5 und 5, 2mal 4,5, 3mal 4, je 1mal 3,5 und 3.

Nach 2 mg Atropin: 1mal 8,5, je 2mal 8 und 7,5, 3mal 7, 1mal 6,5, 3mal 6, 1mal 5,5, 2mal 5 und 1mal 4,5.

16 Minuten nach Acceleransdurchschneidung hatte sich die Dauer der Normalperiode von 34 auf 41—42 verlängert, der chronotrope Ausfall war also deutlich. Die Differenzen sind nun regelmäßiger, sie betragen: 8mal 7, 1mal 6,5, 2mal 5 und 1mal 3. Außerdem ist bemerkenswert, daß sich an 4 Stellen der Kurve an zwei Reizextrasystolen zwei spontane anschließen. (Die Kupplungen dieser vier Paare betragen: 23,5(?) und 22(?), 20,5 und 20, 21,5 und 25, 26 und 31.) An einer Stelle geht die postextrasystolische Systole nicht vom Sinus aus, die zugehörige Vorhofzacke hat die Mittelform zwischen der der Normalsystolen und der Reiz-E.-S.

Versuch 22. Reizung des Sinusknotens.

Nach Atropin (siehe S. 373): 1mal 10 (letzte Reizung), je 2mal 6,5 und 4, 1mal 3,5, 3mal 3, 4mal 2 und je 1mal 1,5 und 1. Spontane E.-S. waren nicht aufgetreten.

22 Minuten nach Acc.-Durchschneidung hatte sich die Dauer der Normalperiode von 44—45 auf 58 verlängert. Es finden sich nun folgende Differenzen: je 1mal 10 (letzte Reizung), 9,5, 8 und 4,5 und 3mal 4. Die doppelten Reiz-E.S. sind an drei Stellen von spontanen E.-S. gefolgt, und zwar sind diese zweimal auriculären Ursprungs mit einer anders geformten Vorhofzacke und den Kupplungen 52 und 46 und den langen Differenzen 9,5 und 8; das drittemal ist es eine a.-v.-Extrasystole mit der Kupplung 59.

Versuch 24. Reizung der unteren Hohlvene.

Nach Vagotomie (siehe S. 364): 2mal 5,5, 1mal 5, 2mal 4,5, 3mal 4, 2mal 3,5, je 1mal 3 und 2. Es lagen also von 12 Werten 10 zwischen 3,5 und 5,5.

25 Minuten nach Acceleransdurchschneidung hatte die Dauer der Normalperioden von 35 auf 40—41 zugenommen. Einmal wurde die Rhythmusstörung kompensiert (Kupplung 38), im übrigen finden sich folgende Werte: je 1mal



10 und 9,5, 2 mal 8,5, je 1 mal 8, 7,5, 7, 6,5 und 5, 3 mal 4 und 1 mal 3,5. Die drei Viererwerte gehören nicht zu Reiz- sondern zu Spontan-E.-S., die nach den Reiz-E.-S. auftraten und eine kleinere Vorhofzacke aufwiesen als die Normalsystolen. Die Kupplungen dieser spontanen E.-S. betragen 45,49 und 50,5. Diese spontanen E.-S. sind nach künstlichen E.-S. aufgetreten, die gleich nach dem Ende der refraktären Phase gesetzt worden waren, nämlich nach den Kupplungen 16,15 und 16. — Der kleinste Werte 3,5 gehört zu einer Reiz-E.-S. mit der Kupplung 33; vielleicht besteht hier Kompensation, der Bigeminus ist nämlich nur um 0,02″ zu kurz. Die Beziehungen der Einfallszeit der E.-S. zur Länge der Differenzen ergeben sich für die einzelnen E.-S. aus folgender Zusammenstellung (Differenz in Klammer): 20,5 (9,5), 25 (10), 29 (7), 32 (6,5), 33 (3,5, kompensiert?), 38 (kompensiert). Es haben also auch hier wie vor der Acceleransdurchschneidung die früher eintretenden E.-S. im allgemeinen eine längere Pause. Es ist aber an einzelnen Stellen zu sehen, daß auch die nach der postextrasystolischen Systole kommende Normalperiode noch um 0,01 bis 0,02″ länger ist; es dürfte also auch hier keine einfache R.-L.-Z. vorliegen, sondern auch eine Hemmung durch Mitreizung der Vagusendigungen eine Rolle spielen.

61 Minuten nach Acceleransdurchschneidung betrug die Normalperiode 43 bis 44. Es sind 24 Reizungen ausgeführt worden und es ergeben sich folgende Differenzen: 1 mal 11,5, 2 mal 11 (ein Wert ist fraglich), je 1 mal 10, 7,5 und 7, je 3 mal 6,5 und 6, je 1 mal 5, 4,5, 4 und 3,5, 3 mal 3, je 2 mal 2 und 1. Es traten 6 mal spontane E.-S. nach den Reiz-E.-S. auf und zu diesen gehören die Differenzen 5, 4,5 und je 2 mal 2 und 1. Das nach der Pause kommende Normalintervall ist nicht länger als die folgenden.

Versuch 25. Reizung der oberen Hohlvene.

Nach Atropin. Reizung mit schwachem Strom (siehe S. 367). 2 mal 2, 1 mal 1,5 und 7 mal 1. Keine spontanen E.-S.

38 Minuten nach Acceleransdurchschneidung hatte die Dauer der Normalperiode von 39—40 auf 43—44 zugenommen. Die Vorhofzacke war negativ, es ist also der Reizursprung nicht mehr im Sinusknoten anzunehmen, die Über leitungszeit beträgt 15. Die von der oberen Hohlvene ausgelösten E.-S. haben eine positive Vorhofzacke und, auch wenn sie nicht sehr vorzeitig sind, eine verlängerte Überleitungszeit: Kupplung 33,3, P.-R. 17, Kupplung 24, P.-R. 28! Es sind nur 6 Reizungen ausgeführt worden. Zweimal ist die Differenz nicht zu bestimmen, weil die postextrasystolische Systole keine deutliche Vorhofzacke hat (Übergangsform zwischen positiver und negativer P-Zacke). Im übrigen finden wir 1 mal den Wert 5, 2 mal 4 und 1 mal 3,5. Daß die Differenzen nun umso viel größer sind als vor der Accelerans-Durchschneidung könnte in diesem Falle darauf zurückgeführt werden, daß die sog. Normalschläge nicht mehr vom Sinusknoten ausgehen, sondern von der Nähe der a.-v.-Grenze, so daß der an der oberen Hohlvene gesetzte Reiz jetzt einen längeren Weg zurückzulegen hat, so wie wenn der Normalreiz im Sinusknoten entstünde und die untere Hohlvene gereizt würde.

Versuch 26. Reizung des Sinusknotens der Länge nach.

Nach Atropin (siehe S. 373). 1 mal 1,5, 6 mal 1 und 9 mal 0. Bei 13 von 17 Reizungen hatte die postextrasystolische Systole eine andere Vorhofzacke als die der Reizung vorangehenden Normalschläge.

27 Minuten nach Acceleransdurchschneidung zeigt sich vor allem die sehr auffallende Erscheinung, daß trotz der Ausschaltung des Acceleranstonus die Dauer der Normalperiode nicht nur nicht zugenommen hat, sondern sogar noch etwas kürzer geworden ist; sie betrug nach Atropin 45 und beträgt jetzt 41.



Die Vorhofzacken sind groß und spitz, größer als vor der Acceleransdurchschneidung, so daß also auch da der Ausfall nicht zur Geltung kommt. Eine Erklärung für diese auffallende, von unseren sonstigen regelmäßigen Erfahrungen abweichende Tatsache können wir nicht geben; die Ganglia stellata waren in der gewöhnlichen Weise präpariert worden und es ist auch im Versuchsprotokoll nichts Besonderes vermerkt. Es sind 21 Reizungen ausgeführt worden und es ergeben sich folgende Differenzen: je 2mal 5, 4, 3 und 2,5, 11mal 2 und je 1mal 1,5 und 1. Die zwei Fünferwerte gehören zu spontanen E.-S. (Kupplung 38 und 34,5), die nach den Reiz-E.-S. aufgetreten waren; eine von ihnen hat eine andere Vorhofzacke als die Normalschläge. Der Wert 4 gehört zu einer Reihe von drei E.-S., von welchen die erste eine spontane (Kupplung 38), die beiden anderen Reiz-E.S. sind. Die nach der Pause folgende Herzperiode beträgt in der Regel 42, ist also um weniges länger als die folgenden Normalperioden (41).

4 Minuten später, d. i. *31 Minuten nach Acceleransdurchschneidung* wurden die Reizungen mit einem etwas schwächeren Strome wiederholt. Die Frequenz hatte merkwürdigerweise noch weiter zugenommen, die Dauer der Normalperiode ist jetzt auf 37—38 abgekürzt, die Vorhofzacken sind wieder groß und spitz. Es sind 14 Reizungen ausgeführt worden und es war immer nur der Öffnungsschlag wirksam. Zweimal bestand Kompensation, im übrigen betragen die Differenzen: 2mal 3, 5mal 2,5, 3mal 2 und 2mal 1,5. Es ist nur einmal eine spontane E.-S. nach einer Reiz-E.-S. aufgetreten, und zwar mit der Kupplung 37 und mit einer anderen Vorhofzacke. Die nach der Pause folgende Herzperiode beträgt in der Regel 38, ist also um ganz wenig länger als die folgenden (37).

7. Wirkung der Erstickung auf die Länge der Differenz.

Versuch 21. Reizung des linken Herzohres.

16 Minuten nach Acceleransdurchschneidung (siehe S. 374): Dauer der Normalperiode 41—42. Differenz: 8mal 7, 1mal 6,5, 2mal 5 und 1mal 3. An vier Stellen schlossen sich an zwei Reiz-E.-S. je zwei spontane E.-S. an.

Zwei Minuten später wurde die künstliche Atmung ausgesetzt. Nach drei weiteren Minuten war das Herz deutlich cyanotisch, aber nicht sehr dilatiert. Es wurden nun bei fortschreitender Erstickung die Reizungen des linken Herzohres wieder aufgenommen und dabei folgende Werte gewonnen (siehe nebenstehende Tabelle).

Man sieht, daß während der Erstickung die Differenz zwischen der Pause und der folgenden Normalperiode bedeutend länger ist als bei künstlicher Atmung. Im ersten Teil der Kurve finden wir 3mal den Wert 13 und 2mal 10. Dabei ist die nach der Pause folgende Normalperiode selbst wieder länger als die nächstfolgende, so daß für diese Differenz eher noch ein zu kleiner Wert angenommen worden ist. Man sieht nämlich, daß die nach den E.-S. folgenden Normalperioden allmählich kürzer werden, so daß die wirkliche Normalperiode im ersten Teile der Kurve mit 51 anzunehmen ist (Nr. 27 und 28), dann mit 52 (Nr. 36), dann mit 54 (Nr. 45), und am Schlusse der Kurve mit 64. Diese nach den Reiz-E.-S. allmählich fortschreitende Abnahme der Dauer der Herzperioden bestand vor der Erstickung nicht; wir haben sie schon einmal (S. 369) gefunden



Nr.	Dauer der vorangeh. Herzper.	Kupplung	Diff.		Nr.	Dauer der vorangeh. Herzper.	Kupplung	Diff.	
1	19	19			32	62			kleines P
2	40,5	40,5			33	59			
3	66		13		34	54			
4	53				35	54			
5	49				36	52			
6	47,5				37	32	32		
7	24	24			38	16	16		
8	65		13		39	27(?)	27(?)		spontan
9	52				40	56(?)			kleines P
10	48				41	63			dgl.
11	47,5				42	62			
12	47,5				43	54			
13	26	26			44	54			
14	18	18			45	54			
15	36,5	36,5		spontan	46	21	21		
16	65		10	kleines P	47	26	26		
17	55				48	24(?)	24(?)		
18	50,5				49	70(?)			anderes P
19	49,5				50	62			}
20	49				51	62,5			} kleines P
21	49				52	62,5			}
22	19,5	19,5			53	63			}
23	70		13		54	61,5			P wie bei 49
24	57				55	19,5	19,5		
25	52				56	24	24		
26	52				57	35(?)	35(?)		
27	51				58	72,5		8	}
28	51				59	64			}
29	50,5				60	64			} kleines P
30	26	26			61	64			}
31	72		10	kleines P	62	64			}

und dort als eine länger dauernde Hemmung aufgefaßt; sie war nach Atropin nicht mehr aufgetreten. In diesem Falle aber hatte das Tier schon vor einer halben Stunde 2 mg Atropin intravenös bekommen und da zeigt sich nun diese Hemmung während der Erstickung. Ferner ist bemerkenswert, daß nur bei drei Reizungen die postextrasystolische Systole dieselbe Vorhofzacke hat, wie die anderen Normalschläge; sonst hat sie eine kleinere P.-Zacke. Bei der 5. und 6. Reizung hat auch der nächste Normalschlag noch ein kleines P. und bei den letzten Reizungen finden wir diese Abweichung sogar bei allen folgenden Schlägen.

Nachdem die Atmung im ganzen durch 4 Minuten ausgesetzt gewesen war, wurde sie wieder eingeschaltet, und eine Minute später haben wir die Reizungen wiederholt. Der Herzschlag war sehr kräftig, die Dauer der Normalperiode betrug nur 33. Es sind 12 Reizungen vorgenommen worden und es ergeben sich nun folgende Differenzen: 3 mal 8, je 1 mal 7,5, 7 und 5, je 2 mal 4, 3,5 und 3.



Versuch 22. Reizung des Sinusknotens (Kopf).

22 Minuten nach Acceleransdurchschneidung (S. 374). Dauer der Normalperiode 58, Differenz: je 1mal 10, 9,5, 8 und 4,5 und 3mal 4. Auf die doppelten Reiz-E.-S. folgen an drei Stellen spontane E.-S.

4 Minuten nach Aussetzung der künstlichen Atmung war das Herz cyanotisch und etwas dilatiert, schlug aber noch sehr kräftig. Die Dauer der Normalperiode betrug im Beginne der Kurve 62 und am Schlusse 71. Es sind 14 Reizungen ausgeführt worden und es ergeben sich folgende Differenzen: je 2mal 11 und 10,5, je 1mal 7 und 6,5, 2mal 6, 1mal 5, 4mal 4 und 1mal 0. Außerdem finden sich zwei Stellen, wo die Pause kürzer ist, als ein Normalintervall und an einer Stelle ist die folgende dafür länger. Diese Stellen lauten: **32**, **18**, 61, 66, 64 und **48**, **18**, 66, 71 (dann folgt eine spontane a.-v. E.-S. Der Wert 71 entspricht der Dauer der Normalperiode zu dieser Zeit). Diese offenbar vorzeitigen Systolen haben keine von der Normalform abweichende P.-Zacke. Am Schluß der Kurve war das Herz stark dilatiert und begann unregelmäßig zu schlagen (Beobachtung). Es wurde daher, nachdem die Erstickung im ganzen 5 Minuten gedauert hatte, die künstliche Atmung wieder eingeschaltet. Die nun wieder aufgenommene Kurve zeigt aber, daß jetzt atrio-ventrikuläre Automatie bestand, so daß wir die bei den Reizungen gewonnenen Werte hier nicht zum Vergleich heranziehen können.

Die im Versuch 17 bei Erstickung angeführten Reizungen werden wir im folgenden Abschnitte besprechen.

8. Wirkung von Chinin auf die Länge der Differenz.

Da das Chinin die Reizleitung schädigt und die refraktäre Phase verlängert, haben wir seine Einwirkung auf die sog. R.-L.-Z. untersucht. Verwendet wurde folgende Lösung: Chinin. bisulf. 0,6, Natr. chlor. 3,0, Aqu. dest. 30. In einem ccm waren also 0,2 g Chinin enthalten. Die Lösung wurde intravenös eingespritzt.

Versuch 17. Hund 8,7 kg. Reizung des rechten Herzohres.

Nach Vagotomie (siehe S. 359). Differenz: je 1mal 5 und 4,5, 4mal 4, 2mal 3,5, 1mal 3, 2mal 2,5 und 4mal 2.

Nach 0,4 g Chinin (in zwei gleich großen Dosen) trat eine geringe Beschleunigung ein; die Dauer der Normalperiode, die vorher 54 betragen hatte, ist nun im Beginn der Kurve 50, am Ende 48 lang. Die schon vorher gespaltene R.-Zacke ist jetzt tiefer gespalten, fast verdoppelt, P. immer noch sehr hoch. Es sind 17 Reizungen ausgeführt worden und es ergeben sich folgende Differenzen: 1mal 11, 2mal 9,5, 3mal 9, 2mal 8,5, 4mal 8, 3mal 7, je 1mal 3 und 2,5. Die Differenzen sind also bedeutend länger geworden, was mit der, wenn auch geringen Pulsbeschleunigung in einem interessanten Gegensatz steht. Die kleinen Werte 3 und 2,5 betrafen spät einsetzende E.-S. (Kupplung 38 und 43), aber eine andere, nicht viel früher eintretende E.-S. (Kupplung 36,5) hat schon die Differenz 8,5.

Nach 15 Minuten wurden *0,4 g Chinin auf einmal* eingespritzt, so daß der Hund also im ganzen 0,8 g bekommen hatte (0,092 g pro kg). Nun stellte ich sich eine Verlangsamung ein: die Dauer der Herzperiode ist auf 62, am Ende der Kurve auf 66—68 verlängert. Die Reizungen ergeben nun ein ganz anderes Bild, wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht.



Nr.	Dauer der vorangeh. Herzper.	Kupplung	Diff.		Nr.	Dauer der vorangeh. Herzper.	Kupplung	Diff.	
1	62				58	62			
2	57,5	57,5			59	62			
3	38,5?	38,5?		164	60	40,5?	40,5?		
4	68?				61	28?	28?		134,5
5	66				62	66?			
6	62,5				63	70			
7	45	45			64	62			
8	30?	30?		141	65	66			
9	66?				66	41,5	41,5		106,5
10	68				67	65			
11	62,5				68	65,5			
12	48	48			69	62			
13	30?	30?		144	70	66			
14	66?				71	54	54		
15	67,5				72	31	31		151
16	62				73	66			
17	64				74	68			
18	50	50		114	75	62			
19	64				76	66			
20	62				77	62			
21	60				78	66?			
22	50	50		110,5	79	64			
23	60,5				80	66			
24	64				81	62			
25	62				82	68			
26	63				83	62			
27	50	50		114,5	84	54	54		118
28	64,5				85	64			
29	62				86	64			
30	61				87	57	57		
31	62				88	32	32		155
32	36?	36?		102	89	66			
33	66?				90	68			
34	66				91	62			
35	61,5				92	66			
36	65,5				93	62			
37	44	44			94	67			
38	36	36		146	95	63			
39	66				96	67			
40	67				97	37	37		104,5
41	61				98	67			
42	57	57			99	66			
43	32	32		153	100	63			
44	64				101	66,5			
45	68				102	62,5			
46	62				103	48	48		
47	65				104	28?	28?		144
48	61				105	68?			
49	48	48			106	67,5			
50	27?	27?		142	107	63,5			
51	67?				108	66			
52	68				109	63			
53	62				110	66			
54	66				111	63			
55	49	49		116	112	67			
56	67				113	64			
57	61				114	66			



Die in der vorstehenden Tabelle angeführten Werte sind, wenn nicht ein Fragezeichen beigefügt ist, genau, d. h. der Fehler ist kleiner als 0,01″. An den durch ein Fragezeichen gekennzeichneten Stellen ist aus irgendeinem Grunde der Beginn der E.-S. nicht sicher zu bestimmen, so daß die Länge der Kupplung und der Pause nicht genau angegeben werden kann, wohl aber die Länge des Bigeminus. Nach den ersten beiden Chinindosen hätte die Differenz, wenn wir von den vereinzelten extremen Werten absehen, sich zwischen 7 und 9,5 bewegt. Man sollte nun jetzt, nach der Verdopplung der Dosis eine weitere Verlängerung der Differenz erwarten. Statt dessen aber sehen wir, daß die Pause nirgends auch nur so lang ist, wie nach den ersten Dosen (62 + 7 bis 9,5 = 69 — 71,5). Sie ist nur um wenig länger, an einzelnen Stellen sogar kürzer als ein Normalintervall. Daß dies nicht etwa daher rührt, daß die Reiz-E.-S. den Sinus nicht erreichen, erhellt daraus, daß nirgends eine vollständige Kompensation besteht. Es kommt also die nach der Pause folgende Systole offenbar vorzeitig, sie ist also wahrscheinlich selbst eine E.-S., und zwar eine spontane. Wenn wir nun zunächst von der Pause absehen und die ihr nachfolgenden Intervalle ins Auge fassen, sehen wir nach den doppelten E.-S. folgendes: Nr. 5/6: 66, 62,5, Nr. 10/11: 68, 62,5, Nr. 15/16: 67,5, 62, Nr. 40/41: 67, 61, Nr. 45/46: 68, 62, Nr. 52/53: 68, 62, Nr. 63/64: 70, 62, Nr. 74/75: 68, 62, Nr. 90/91: 68, 62, Nr. 106/107: 67,5, 63,5 Das ist also ein ganz gesetzmäßiger Aufbau. Das zweite von den angeführten Intervallen entspricht dem Normalintervall, und das erste, das auf die Pause folgt, ist länger. das ist also die eigentliche Pause und diese gibt folgende Differenzen: 1 mal 8, 5 mal 6, 2 mal 5,5 und je 1 mal 4 und 3,5. Das auf die beiden Reiz-E.-S. folgende Intervall wäre als Kupplung der spontanen E.-S. anzusehen, deren Vorhofzacke sich nicht wesentlich von der der Normalschläge unterscheidet. Im ersten Teile der Kurve wird die auf die Reiz-E.-S. folgende Reihe von Normalsystolen gewöhnlich bald wieder von neuen Reizungen unterbrochen, aber an einzelnen Stellen (Nr. 45—48 und 63—65) sieht man doch Ansätze zu einem fortdauernden Zeit-Alternans, wie er im zweiten Teile der Kurve an den längeren Reihen 74—83, 90—96, 99—102 und 106—114 deutlich wird. Wir wollen uns vorläufig nicht weiter mit dieser merkwürdigen Erscheinung befassen, sondern nur darauf hinweisen, daß unter Umständen der Herzrhythmus durch die Reizungen dauernd verändert werden kann, so daß die wirkliche Differenz vollständig verdeckt wird und in der Länge der Pause nicht mehr erkannt werden kann.

$15^1/_2$ Minuten nach dem Beginne der eben besprochenen Aufnahme haben wir *die künstliche Atmung ausgesetzt* und nach weiteren



$2^1/_2$ Minuten wieder eine Kurve aufgenommen; wir haben aber nicht gereizt, weil schon eine spontane Arhythmie bestand, die in der folgenden Tabelle dargestellt ist.

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Diff.	Intervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden Normalsystolen	Intervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden Extrasystolen
1	93,5?				
2	88				
3	78	78			
4	70	70		242	70 (2 × 35)
5	94		6		260 (7 × 37)
6	88				
7	78	78			
8	71	71		243	71 (2 × 35,5)
9	94		5		
10	89				263 (7 × 37,5)
11	80	80			
12	74	74		246	74 (2 × 37)
13	92		5,5		
14	86,5				259,5 (7 × 37)
15	81	81			
16	72	72		246	72 (2 × 36)
17	93		5		
18	88				265 (7 × 38)
19	84	84			
20	76	76		252	76 (2 × 38)
21	92		7		
22	85				341 (9 × 38)
23	85				
24	79	79		171	
25	92		5		261 (7 × 37)
26	87				
27	82	82			
28	89		2	171	255 (7 × 36,4)
29	87				
30	79	79			
31	89		3	168	
32	86				

Die ganze in der vorstehenden Tabelle wiedergegebene Kurve umfaßt nur 32 Herzschläge, aber es ist doch daraus zu ersehen, daß es sich hier um eine typische Parasystolie ***(Kaufmann-Rothberger)*** handelt. Da zuerst 5 E.-S.-Paare auftreten, kann man die zweite Kupplung, d. h. die Entfernung der beiden E.-S. voneinander als die Extrareizperiode ansehen. Sie schwankt etwas — das Tier ist im Begriffe zu ersticken — und zwar zwischen 70 und 76. Wenn man die Intervalle zwischen den weiter auseinanderliegenden E.-S. untersucht, so findet man, daß sie nicht durch 70—76 teilbar sind, wohl aber durch die Hälfte. Es ist also das scheinbare Extrareizintervall 70—76 selbst schon ein Doppelintervall (2 × 35 — 2 × 38), was sich wohl daraus erklären läßt, daß an dem mit Chinin vergifteten und erstickenden Herzen die refraktäre Phase länger ist als

35—38, so daß der mittlere Extrareiz unwirksam bleiben muß. Die größeren Intervalle (255—341) sind dann ziemlich genau das 7—9fache des wirklichen Extrareizintervalles.

Wir möchten hier darauf hinweisen, daß wir schon bei der Besprechung anderer Versuche das Auftreten einzelner spontaner E.-S. erwähnt haben und daß ihre Kupplung, also ihre präautomatische Pause, ungefähr denselben Wert hatte, wie die Extrareizperiode in dem eben besprochenen Versuche. Wir erwähnen folgende Beispiele: Seite 365, Kupplung 38 und 36, S. 365, Kupplung 36—38, S. 369 Anm. Kupplung 38,5; im Versuch 24 finden sich nach Atropin (S. 371) die Kupplungen 19—21, dann 34 und gegen Ende der Kurve 38; S. 373. in einem anderen Versuch die Kupplungen 39,5, 40 und 45; S. 376. Kupplungen 38 und 37. In den Versuchen 21, 22 und 24 (S. 374) finden sich andere Werte, u. z.: bei doppelten spontanen E.-S.: 23,5 und 22, 20,5 und 20, 21,5 und 25, 26 und 31. Im Versuch 22: 52 und 46 und im Versuch 24: 45, 49 und 50,5. Es ist sehr wohl möglich, daß auch die um 35—40 herumliegenden Extrareizperioden noch Doppelintervalle sind, wir haben aber keine Veranlassung, hier weiter darauf einzugehen.

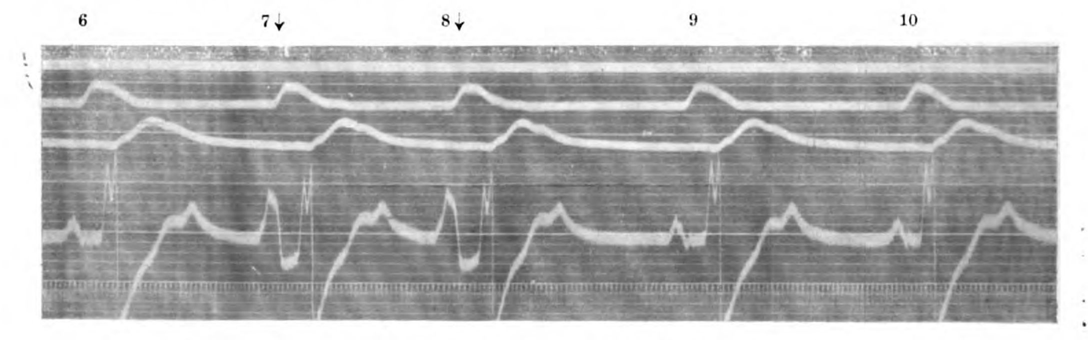


Abb. 2. Parasystolie bei einem erstickenden, mit Chinin vorbehandelten Hundeherzen; die spontanen E.-S. haben eine andere Vorhofzacke (↓).

Daß diese spontanen E.-S. auf den Sinus zurückgehen, erkennt man daran, daß die Pause fast überall zu kurz ist, die physiologische Reizperiode ist also nicht erhalten; nur an zwei Stellen (24/25 und 27/28) könnte vielleicht eine Kompensation angenommen werden. Die Differenz dieser spontanen E.-S. betrugen je 1mal 7,6 und 5,5, 3mal 5, je 1mal 3 und 2. Wir können sie aber mit den früher gewonnenen Werten nicht vergleichen, weil die spontanen E.-S. offenbar nicht vom rechten Herzohr ausgehen. Die beifolgende Abbildung 2 gibt das Kurvenbild wieder. Die Normalsystolen 6, 9 und 10 haben kleine, die E.-S. 7 und 8 große Vorhofzacken, und zwar entsprechen diese großen Zacken denjenigen der Normalsystolen vor der Erstickung (und nach Wiedereinleitung der künstlichen Atmung), während die kleinen Zacken der jetzigen Normalschläge bisher noch nicht vorgekommen waren. Die E.-S. gehen also offenbar vom normalen Schrittmacher aus und die Normalschläge von einem anderen

Sinusteil. Auch dies ist für das Verständnis der extrasystolischen Allorhythmie durch Parasystolie interessant.

Die Reizung des rechten Herzohres wurde dann, nachdem diese spontane Arhythmie aufgehört hatte, *4¹/₂ Minuten nach der Aussetzung der künstlichen Atmung* wieder aufgenommen. Am Schlusse dieser Aufnahme war das Herz schon stark dilatiert und erholte sich bei Wiedereinleitung der künstlichen Atmung nur langsam. Die Dauer der Normalperiode betrug im Anfang der Kurve 95, und stieg dann allmählich bis zum Ende der Kurve auf 108. Die Differenzen sind sehr lang: wenn man sie aus der Differenz zwischen der Pause und dem zu der betreffenden Zeit bestehenden Normalintervall berechnet, findet man folgende Worte: je 1mal 29, 25, 18, 17, 16, und 2mal 14. Es ist aber immer das auf die Pause folgende Normalintervall länger und es läßt sich deshalb bei 5 weiteren Reizungen die Differenz nicht bestimmen, weil zwischen den Reizungen kein zweites Normalintervall lag.

Versuch 24. Reizung der unteren Hohlvene.

61 Minuten nach Acceleransdurchschneidung (S. 375). Normalperiode 43—44 Differenz: 11,5, 11, 11?, 10, 7,5, 7, je 3mal 6,5 und 6, 4, 3,5 und 3mal 3 Von den Differenzen der spontanen E.-S. ist abgesehen.

1 Minute nach 0,4 g Chinin (0,062 pro kg). Normalperiode im Beginn der Kurve 63, gegen das Ende auf 70 ansteigend. 12 Reizungen. 2mal Kompensation bei spät auftretenden E.-S. (Kupplung 63 und 64,5), 2mal spontane E.-S., im übrigen folgende Differenzen: 20, 19, 16, 14, 13?, 9, 7, 6,5. Die ersten 5 Werte, die großen, finden sich nach doppelten Reiz-E.-S., von denen immer die zweite rasch auf die erste folgte. (Differenz in Klammer): 42/19 (20), 27/21 (13?), 31/18,5 (19), 42/22 (14), 48/22 (16). Dagegen treten die kürzeren Differenzen nach einzelnen E.-S. auf, die spät in die Diastole fallen: 35 (9), 48 (7), 50 (6,5). Auf die spontanen E.-S. kommen wir noch zurück.

Derselbe Versuch. Reizung der oberen Hohlvene.

Nach Atropin (S. 371). Normalperiode im Beginn 41, am Ende 36. Differenz: 10, 9, 2mal 8, 7,5, 7, 6,5, 2mal 6, 5, 4,5, 4, 3, 2,5, 2, 2mal 1,5 und 1.

3 Minuten nach Chinin (2 Minuten nach der eben besprochenen Reizung der unteren Hohlvene). Normalperiode im Beginn 62, gegen Ende auf 51 abfallend; es ist also die durch das Chinin hervorgerufene Verlangsamung wieder in Rückbildung begriffen. Es ergeben sich folgende Differenzen: 20, 18, 17, 2mal 12, 11, 3mal 10, 9,5, 8 und 6. Die Beziehungen zwischen der Differenz und der Einfallzeit der E.-S ergeben sich aus folgender Reihe (Kupplung in Klammer): 20 (50/18), 18 (21), 17 (37), 12 (30,5), 12 (40,5), 11 (33), 10 (31,5/19), 10 (52,5), 10 (50,5/51), 9,5 (34), 8 (46), 6 (52). Es finden sich also die kurzen Differenzen vorzugsweise nach den spät auftretenden E.-S. Im ersten Teile der Kurve haben die nach den Reiz-E.-S. folgenden Normalschläge immer eine negative Vorhofzacke, so wie es noch im letzten Teile der unmittelbar vorher aufgenommenen Kurve (Reizung der unteren Hohlvene) der Fall war. Nach den ersten drei Reizungen ist die postextrasystolische Systole auch vorzeitig. Wir kommen darauf noch zurück.

Versuch 26. Reizung des Sinusknotens der Länge nach.

31 Minuten nach Acceleransdurchschneidung (S. 376). Dauer der Normalperiode 37—38. Differenz: 2mal 3, 5mal 2,5, 3mal 2 und 2mal 1,5.

Nach 21 Minuten bekam der 7,7 kg schwere Hund *0,4 g Chinin* (0,052 pro kg). Darauf trat eine sehr beträchtliche Pulsverlangsamung ein. Die Dauer der Normalperiode beträgt im Anfang der Kurve 77—78 und steigt gegen das Ende bis auf 82. Dabei besteht eine geringfügige spontane Arhythmie dieses seit längerer Zeit entnervten Herzens. So lauten z. B. die aufeinanderfolgenden Normalperioden 5—16: 76,5, 78, 76, 78, 78, 77, 78, 76, 79, 81, 77, 78,5. Die Vorhofzacke, die früher groß und spitz war, ist jetzt breit und mehrfach gespalten. Die Stromstärke, mit der die früheren Reizungen vorgenommen worden waren, ist jetzt wirkungslos; die Rollen mußten etwas mehr übereinandergeschoben werden und es treten nun starke Stromschleifen in der Kurve auf. Trotzdem ist aber auch jetzt nur der Öffnungsschlag wirksam, so daß also nur einzelne E.-S. erzielt wurden; auch daraus geht hervor, wie sehr die Erregbarkeit durch das Chinin herabgesetzt worden ist. Die Differenzen lassen sich bei 8 Reizungen gut messen und es ergeben sich folgende Werte: 6mal 6, je 1mal 5,5 und 5. Es ist also auch hier eine sehr beträchtliche Verlängerung gegenüber den vor der Chinininjektion gewonnenen Werten festzustellen.

9. Wirkung von Muskarin auf die Länge der Differenz.

Versuch 14. Reizung des rechten Herzohres.

Nach Vagotomie (S. 359). Normalperiode 39,5—40. Differenzen: 1mal 4, 2mal 3,5, 3mal 3, je 1mal 2 und 1.

Nach Muskarin: Normalperiode 48. 13 Reizungen. Differenz: 2mal 5,5, 6mal 5, 4mal 4 und 1mal 2,5. Nach einer *zweiten Muskarindosis* beträgt die Normalperiode im Beginn der Kurve noch 47, steigt aber gegen das Ende auf 55. 20 Reizungen. Differenz: je 2mal 10 und 9, 6mal 8, 1mal 7,5, 2mal 7, 1mal 6,5, 3mal 6, 2mal 5,5 und 1mal 5. Es sind zwei spontane E.-S. aufgetreten mit den Kupplungen 40,5 und 47.

Versuch 15. Reizung des rechten Herzohres. Keine Aufnahme vor dem Muskarin. Nach der *ersten Muskarindosis,* 1 Stunde 25′ nach der Durchschneidung der Vagi und Accelerantes, betrug die Dauer der Normalperiode 82, am Ende der Kurve 92. Differenz: 2mal 20, je 1mal 10,5, 10, 9 und 8,5, 5mal 8, 2mal 6,5 und 1mal 5,5. Die beiden größten Werte (20) sind nicht ganz sicher, der Schließungsschlag war wirksam und der nach 19 und 20 folgende Öffnungsschlag fällt gerade in die Anfangsschwankung des K.-Ekg hinein. Eine Vorhofzacke ist nicht zu sehen. Wenn man annimmt, daß nur der erste Schlag auf den Sinus zurückgegangen ist, bekommt man die Differenz 20, wenn der zweite auch eine E.-S. erzeugt hat, die Differenz 1 und 0, was bei dem muskarinisirten Herzen wohl ausgeschlossen sein dürfte. Wir haben angenommen, daß der zweite Schlag nicht gewirkt hat, weil die refraktäre Phase wohl länger ist als 19—20: aber beweisen läßt es sich nicht.

13 Minuten nach der ersten wurde eine *zweite Muskarindosis* verabreicht. Darauf verlängert sich die Dauer der Herzperiode auf 156, was einer Frequenz von ungefähr 38 entspricht; es bestand also eine sehr hochgradige Verlangsamung. Auch die atrioventrikuläre Reizleitung ist stark gestört, indem viele Vorhofschläge auch nach langen Intervallen nicht auf die Kammern übergehen. Dort wo sie übergehen, beträgt die Leitungszeit 22. Die bei der Reizung des rechten Herzohres gewonnenen Werte sind in der folgenden Tabelle enthalten.



Nr.	Dauer der vorangeh. Herzper.	Kupplung	Diff.		Nr.	Lauer der vorangeh. Herzper.	Kupplung	Diff.	
1	156,5				39	33	33		181
2	156				40	148			
3	156				41	152			
4	157				42	156			
5	51	51		190	43	93	93		269
6	139				44	176		20	
7	115	115		291	45	159			
8	176		20		46	157			
9	112	112		287	47	157			
10	175		19		48	55	55		200
11	92	92		268	49	145			
12	176		20		50	154			
13	66	66		222	51	158			
14	156				52	156			
15	158				53	110	110		
16	157				54	29	29		288
17	67	67		231	55	149			
18	164				56	158			
19	161				57	156			
20	158				58	146	146		
21	114	114		287,5	59	36	36		330
22	173,5		18,5		60	148			
23	155				61	153			
24	154				62	154			
25	153	153			63	143	143		
26	27	27		329	64	39	39		330
27	149				65	148			
28	155				66	153			
29	158				67	156			
30	162,5				68	154			
31	152				69	62	62		220
32	155				70	158			
33	106	106		282	71	158			
34	176		20		72	156			
35	68	68		227	73	154			
36	159				74	156			
37	156				75	156			
38	154								

Wenn wir die auf die E.-S. folgenden Pausen in der vorstehenden Tabelle überblicken, sehen wir, daß auf die langen Kupplungen eine Pause folgt, die eine Differenz von 18,5—20 ergeben würde; nur diese haben wir eingetragen. Andere Pausen sind bedeutend kürzer als das Normalintervall. Die Beziehungen zwischen der Einfallszeit der E.-S. und der Länge der Pause sind gut aus der folgenden kleinen Tabelle zu ersehen, in der die Werte nach der Länge der Kupplung aufsteigend geordnet sind. Man sieht, daß die früh eintretenden E.-S. (Kupplung 27—55) ungefähr gleich lange Pausen haben, daß diese aber noch viel kürzer sind als das Normalintervall (156). Auf die Kupplungen 62 und 66 folgen Pausen von der

Länge des Normalintervalls, auf die Kupplungen 67 und 68 etwas längere. Erst auf die nach 92 und noch später eintretenden E.-S. folgen die großen, ungefähr gleich langen Pausen, die eine Differenz

Nr.	Kupplung	Pause!	Nr.	Kupplung	Pause
26	27	149	13	66	156
54	29	149	17	67	164
39	33	148	35	68	159
59	36	148	11	92	176
64	39	148	43	93	176
5	51	139!	33	106	176
48	55	145	9	112	175
			21	114	173,5
69	62	158	7	115	176

von 18,5—20 ergeben würden. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß alle früheren postextrasystolischen Systolen vorzeitig sind, daß sie also selbst spontane E.-S. sind, wenn sich auch ihre Vorhofzacke nicht von den anderen unterscheidet. Diese spontanen E.-S. kommen um so früher nach der Reiz-E.-S., je früher diese nach dem letzten Normalschlage gesetzt worden war. Auch die längste von diesen Pausen (164, Nr. 17) würde nur eine Differenz von 8 ergeben, und diese ist bei der enormen Hemmung durch das Muskarin wohl sehr unwahrscheinlich. Von der Kupplung 92—115 bleibt die Pause fast gleich lang und auch das spricht dafür, daß diese langen Pausen durch Rückleitung zu erklären sind.

Diese merkwürdige Kurve führt uns nun zu der zusammenfassenden Besprechung der auf die Reiz-E.-S. folgenden spontanen E.-S.

10. Das Auftreten spontaner E.-S. nach den Reiz-E.-S. und die Verschiebung des Reizursprungs.

Wir haben schon bei der bisherigen Besprechung der Versuche zu wiederholten Malen erwähnt, daß nach den Reiz-E.-S. spontane E.-S. aufgetreten sind. Bei näherer Untersuchung zeigt sich, daß dies nicht etwa nur gelegentlich vorkommt, sondern sehr häufig: unter den 14 Versuchen, welche dieser Arbeit zugrunde liegen, ist nicht ein einziger, in dem die spontanen E.-S. gefehlt hätten. Sie sind fast immer auriculären Ursprungs, nur hier und da haben wir eine atrioventrikuläre oder eine ventrikuläre E.-S. gesehen. Man erkennt die spontane E.-S. zum Teil an ihrer Vorzeitigkeit, und manchmal auch daran, daß sie eine andere Vorhofzacke hat als der Normalschlag, der nach der Pause zu erwarten gewesen wäre. Bezüglich der Vorzeitigkeit wäre folgendes zu sagen. Es kann auch bei auriculären E.-S. eine Pause zustande kommen, die kürzer ist als ein Normalintervall, z. B. dann, wenn von zwei



künstlichen Reizen der zweite nicht auf den Sinus zurückläuft; wir haben aber gar keinen Anhaltspunkt dafür, daß das bei den von uns gewählten Versuchsbedingungen jemals vorgekommen ist. Andrerseits kann einer spontanen E.-S. auch eine Pause vorangehen, die länger ist als ein Normalintervall und die E.-S. ist doch vorzeitig. Dies zeigt z. B. die Abb. 8. Das Normalintervall beträgt 68,5—69, die Pause nach den doppelten Reiz-E.-S. 72; das gäbe also eine R.-L.-Z. von 3—3,5, und das ist zu wenig, da es sich um eine Reizung

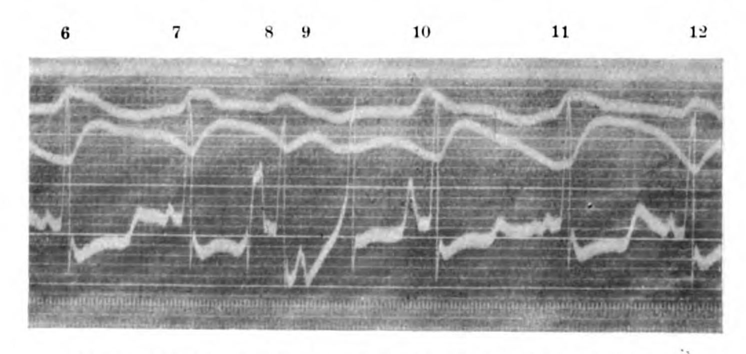


Abb. 3. Spontane E.-S. (Nr. 10) mit anders geformter Vorhofzacke.

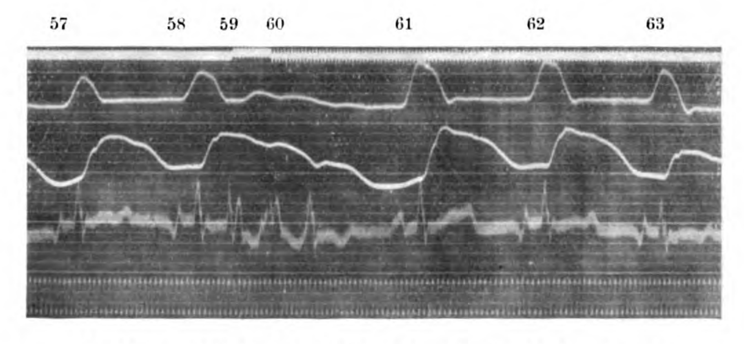


Abb. 4. Spontane E.-S. (Nr. 61) mit anders geformter Vorhofzacke.

des linken Herzohres bei erhaltenen Vagis handelt. Die Systole Nr. 82, die auch eine etwas anders geformte Vorhofzacke hat, ist also selbst eine E.-S.

Was nun die Form der Vorhofzacke bei den spontanen E.-S. anlangt, so unterscheidet sie sich manchmal sehr deutlich von der der Normalschläge. Dies zeigen die Abb. 3, 4 und 5. In Abb. 3 kommt die postextrasystolische Systole Nr. 10 vorzeitig (Kupplung 54, Normalintervall 58—59) und hat eine sehr hohe Vorhofzacke, während die der Normalschläge ganz klein ist. In Abb. 4 ist die Vorhofzacke der Normalschläge zweiphasisch mit vorangehender Negativität, die postextrasystolische

Systole Nr. 61 hat aber eine breite, gespaltene positive Vorhofzacke, die zu ihr gehörende Kupplung ist gleich dem Normalintervall. In Abb. 5 hat nicht nur die postextrasystolische, sondern auch noch die nächste Normalsystole eine negative P.-Zacke, (Nr. 53 u. 54) während diese bei den Normalsystolen positiv, breit und gespalten ist. In anderen Fällen ist aber von einer Veränderung der Form der Vorhofzacke bei den spontanen E.-S. nichts oder kaum etwas zu sehen. Dies zeigen die Abb. 6—8, die aus einer und derselben Kurve stammen (Versuch 21, Reizung des linken Herzohres bei intakten Vagis), und von demselben Versuche, von dem nach Vagotomie die Abb. 1 gewonnen wurde. In Abb. 6 ist die postextrasystolische Systole 17 vorzeitig (Kupplung 51, Normalintervall 64—65), die Vorhofzacke unterscheidet sich aber nicht von der der Normalsystolen. In Abb. 7 geht die zweite Reiz-E.-S. (Nr. 64) nicht auf die Kammern über, die postextrasystolische Systole 65 kommt vorzeitig und hat eine etwas anders geformte P.-Zacke. Von Abb. 8 haben wir schon gesprochen.

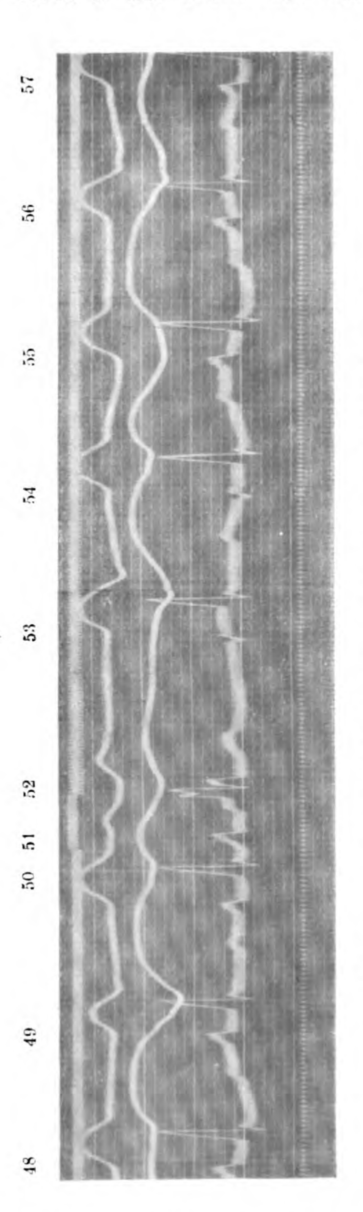


Abb. 5. Negative Vorhofzacke bei zwei auf die Reiz-E.-S. folgenden Schlägen.

Wenn nach den Reiz-E.-S. mehrere spontane auftreten, bedeutet dies eine länger dauernde *Verschiebung des Reizursprungs.* Eine solche Verschiebung ist aus den Abb. 9, 10 und 11 gut zu ersehen. Die Abb. 9 stammt von dem aus S. 373 besprochenen Versuch 22 und stellt den Beginn der Kurve Nr. 2 dar. Die der ersten Reizung vorangehenden Normalsystolen 1—7 haben große, spitze Vorhofzacken. Nach den Reiz-E.-S. 8 und 9 wird die Vorhofzacke klein, breit und gespalten. Die Abb. 10 stellt ein späteres Stück aus derselben Kurve dar; man sieht zuerst 4 Schläge mit kleinen, gespaltenen Vorhofzacken, dann kommen 6 große spitze P.-Zacken, wie sie im Beginn der Kurve zu sehen

waren. In die beiden letzten von diesen Zacken (Nr. 104 und 105) fallen der Schließungs- und der Öffnungsschlag, die aber, wie die

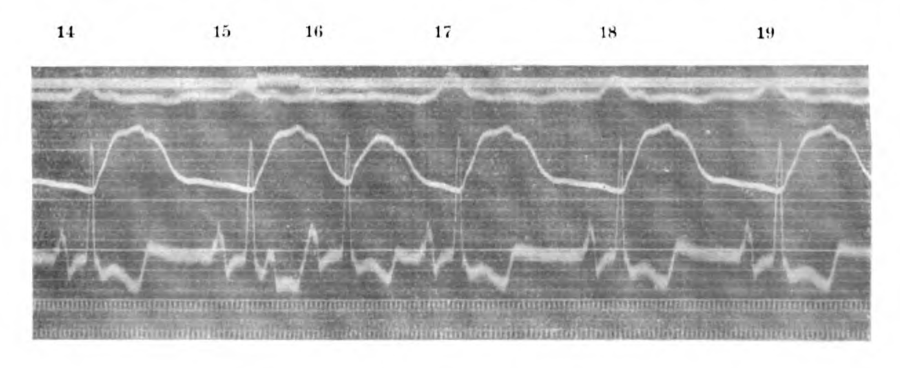


Abb. 6.

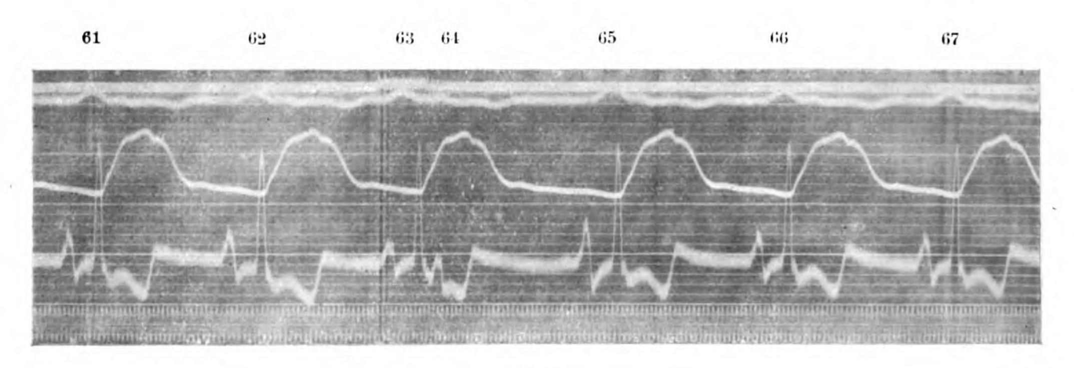


Abb. 7

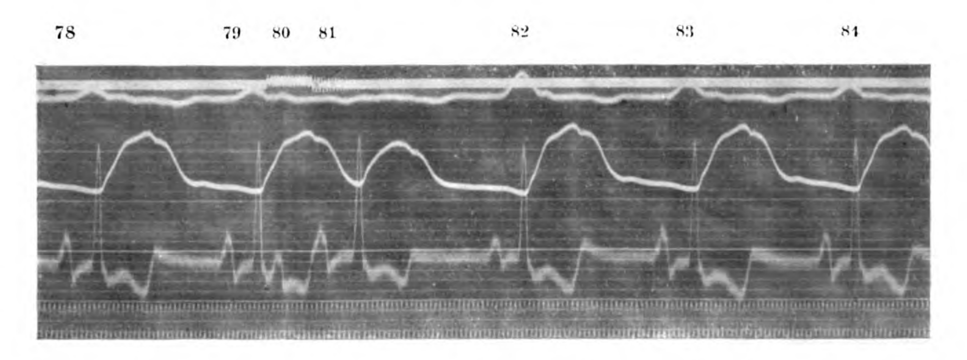


Abb. 8.

Stromschleifen zeigen, beide zu spät kommen und in den absteigenden Schenkel der P.-Zacke, also in die refraktäre Phase fallen. Sie sind also unwirksam, und trotzdem stellt sich dann wieder die

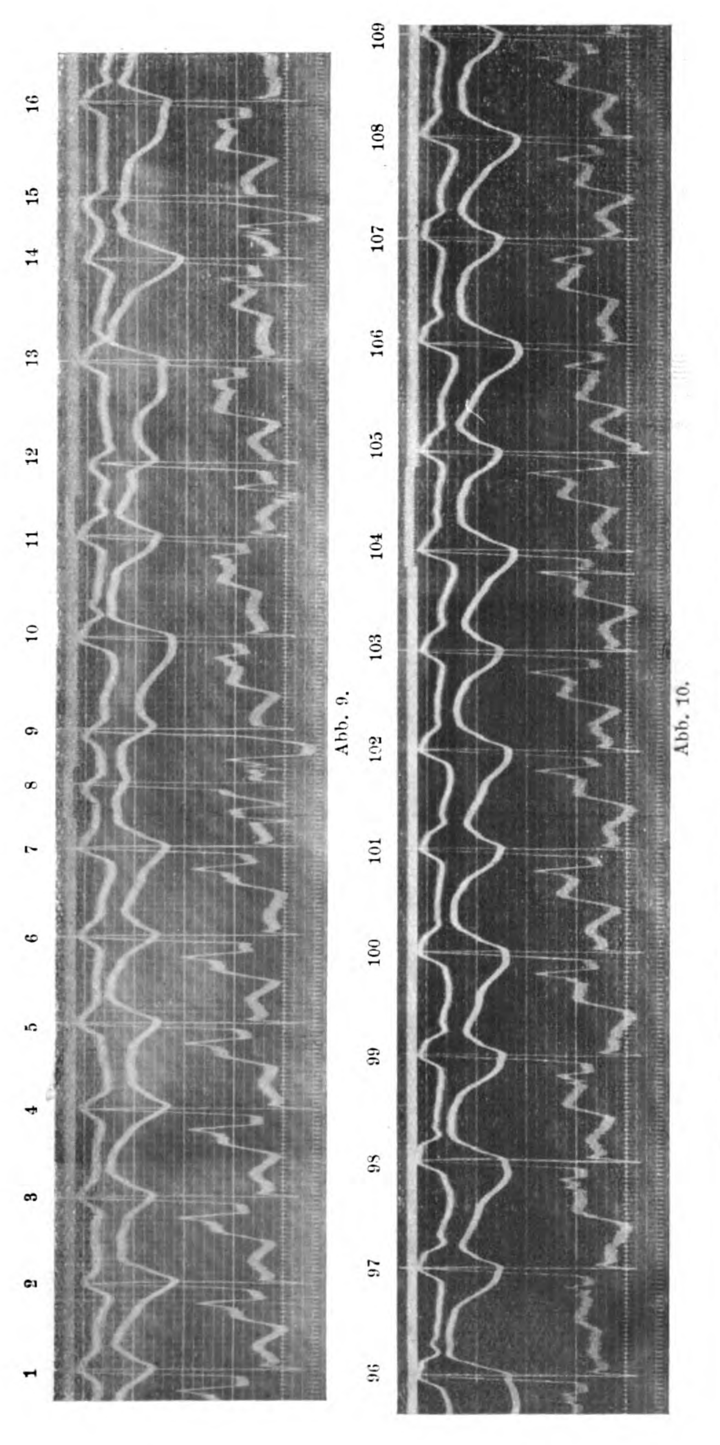


Abb. 9.

Abb. 10.

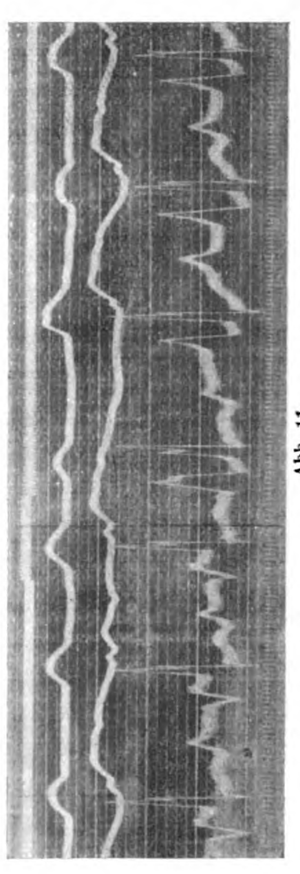


Abb. 11.

Abb. 9—11. Verschiebung des Reizursprungs durch die künstliche Reizung.

kleinere Form der Vorhofzacke ein*). Noch deutlicher ist die Verschiebung des Reizursprungs durch die ersten Reizungen in Abb. 11 zu sehen. Sie zeigt den Beginn der ersten Aufnahme im Versuch 17. Die Normalschläge haben eine negative Vorhofzacke — auf der Originalkurve sind vor dem hier reproduzierten Stück noch 7 solche Normalschläge zu sehen — der Schließungsschlag wirkt nicht, der Öffnungsschlag erzeugt eine große positive Vorhofzacke (es wurde das rechte Herzohr gereizt) und nun haben alle folgenden Normalsystolen große positive Vorhofzacken, und in der ganzen übrigen Kurve kommen negative Vorhofzacken nicht mehr vor. Es ist dies derselbe Versuch, den wir auf S. 359 und 378f. besprochen und von dem wir auf S. 382 die spontane Parasystolie abgebildet haben.

Wenn wir uns nun wieder den einzelnen, nach der Reizung auftretenden spontanen E.-S. zuwenden, so finden wir, daß sie besonders dann auftreten, wenn vorher eine künstliche E.-S. mit kurzer Kupplung stand, d. h. wenn durch einen Einzelreiz eine E.-S. bald nach dem Ende der refraktären Phase gesetzt wurde, oder noch eher dann, wenn zwei künstliche E.-S. erzeugt worden sind und die zweite sehr bald auf die erste folgt. Eine spontane E.-S. tritt also besonders leicht dann auf, wenn die vorhergehende künstliche E.-S. eine kurze Kupplung hatte. Bei der Durchsicht der Kurven stellt sich heraus, daß diese Kupplung in den meisten Fällen zwischen 16 und 24 liegt. Wenn man die refraktäre Phase für die von uns verwendete Stromstärke mit 15—16 annimmt — kürzere Kupplungen kommen kaum je vor —, so sind diese künstlichen E.-S., auf die die spontanen folgen, unmittelbar oder doch sehr bald nach dem Ende der refraktären Phase erzeugt worden (s.S. 375, Vers. 24; S. 378, Vers. 22). Es kommt aber auch in einer und derselben Kurve vor, daß eine solche früh gesetzte E.-S. das eine Mal von einer spontanen gefolgt wird, das andere Mal nicht, und es kommt, wenn auch nicht so oft, vor, daß spontane E.-S. nach später gesetzten künstlichen E.-S. folgen, manchmal sogar erst nach dem die Pause abschließenden Normalschlage.

Wir haben schon erwähnt, daß gelegentlich nach zwei Reiz-E.-S. auch zwei spontane auftreten können, wie es in den Abb. 1 und 5 zu sehen ist. In Abb. 1 betrugen die Kupplungen der künstlichen E.-S. 27,5 und 17, dann folgen die spontanen mit den Kupplungen 24 und 25. In Abb. 5 betrugen die Kupplungen der Reiz-E.-S. 27

*) Es ist weiter zu bemerken, daß diesen beiden verschiedenen Formen der Vorhofzacken auch etwas verschiedene Rhythmen entsprechen. Die Dauer der Herzperioden beträgt nämlich im Beginn der Abb. 10, dort wo die Vorhofzacken klein sind, 45—46, in der Mitte, wo die P.-Zacken groß sind, nur 42—43 und am Schluß wieder 44—45.



und 23, die der spontanen 58 und 59,5. Das Herz war vorher der Erstickung ausgesetzt gewesen und zwar so lange, daß es bei der Wiedereinleitung der künstlichen Atmung maximal dilatiert war, kaum noch schlug und sich erst nach Massage und rhythmischer Vorhofreizung erholte. Zu der Zeit, wo die in Abb. 5 wiedergegebene Kurve aufgenommen wurde, bestanden noch deutliche Nachwirkungen der Asphyxie in Form von a—v Leitungsstörungen (die Vorhof-E.-S. 52 geht nicht auf die Kammern über).

In zwei Versuchen, wo die Reizung sehr früh wirkte, trat an Stelle der E.-S. Wühlen bzw. Flimmern der Vorhöfe ein. Im Versuch 13 trat nach der Kupplung 22,5 kurzes Wühlen auf. Später folgte ein Schließungsschlag nach der Kupplung 46 und nach 17 der Öffnungsschlag, worauf es wieder zu Wühlen kam. Dann kommen wieder zwei Reiz-E.-S. mit den Kupplungen 54 und 22 und auf diese folgt nur eine spontane E.-S. mit der Kupplung 30. Im Versuch 22 Nr. 1 entstand nach der Kupplung 11 ein kurzer Anfall von Vorhofflimmern. Das Auftreten spontaner E.-S. und das von Vorhofflattern bzw. -flimmern gehören offenbar zusammen. Diese Befunde sind nur weitere Beispiele für die zuerst von *Mines*[15]) am gekühlten, künstlich gespeisten Kaninchenherzen gefundene, dann von *de Boer* am Froschherzen bestätigte und mehrfach publizierte Tatsache, daß ein unmittelbar nach dem Ende der refraktären Phase einsetzender Reiz Kammerwühlen erzeugt, ein etwas später wirkender aber nur eine E.-S. hervorruft. Diese Wirkungen sind dann auch von *Lewis*, *Drury* und *Iliescu*[16]) näher untersucht worden. Daß diese spontanen E.-S. aber nicht, wie *de Boer* will, auf eine Kreisbewegung zurückgeführt werden können, d. h. darauf, daß die Erregung noch ein oder mehrere Male herumläuft, erhellt daraus, daß die spontanen E.-S., wie z. B. Abb. 5 zeigt, sehr spät auftreten können, so daß gar keine Kontinuität mit der künstlichen E.-S. besteht. Außerdem kommt es vor, daß die spontanen E.-S. nicht gleich nach den künstlichen auftreten, sondern erst nach der postextrasystolischen Normalsystole. Dies zeigt die Abb. 12 (Vers. 20, Nr. 2). Man sieht zuerst zwei Normalsystolen (70 und 71), die Dauer der Normalperiode beträgt 67. Der Schließungsschlag ist unwirksam, der Öffnungsschlag löst nach 44,5 die E.-S. 72 aus, die ein verkrüppeltes K.-Ekg. hat. Dann folgt eine Pause von 71,5. Die Vorhofzacke der postextrasystolischen Systole 73 hat die gewöhnliche Form, und erst dann folgt nach der Kupplung 57,5 die spontane E.-S. 74, die eine ganz andere Vorhofzacke hat und von der Pause 73 gefolgt ist. Am Schluß der Kurve sind wieder zwei Normalsystolen (75 und 76) mit der kleinen Vorhofzacke zu sehen. An einer anderen Stelle derselben Kurve findet sich eine a.-v. E.-S. mit der Kupplung 55 und der Pause 83.



Die Kupplung der spontanen E.-S. kann sehr verschieden sein. Man findet oft Werte zwischen 36 und 38 (S. 382), und das ist insofern interessant, als dieser Wert mit der Länge der Extrareizperiode in der Parasystolie (S. 381) übereinstimmt. Es kommen aber

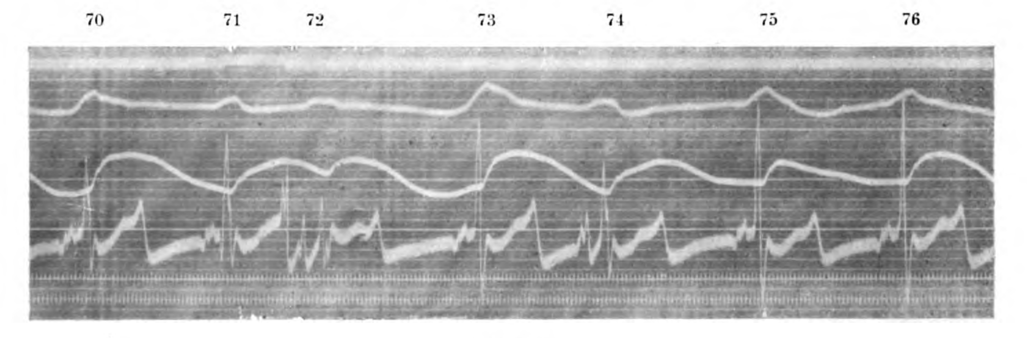


Abb. 12.

auch viel kürzere Kupplungen vor, wie z. B. in Abb. 1, und auch längere. Auch in einer und derselben Kurve können die spontanen E.-S. verschieden lange Kupplungen haben. Nach Chinin haben wir lange Kupplungen gefunden, meist um 60 herum, bei Erstickung sahen wir in einem Versuch (21, Nr. 5) die kurzen Kupplungen 36,5, 27, 24 und 35.

11. Übersicht über die Versuchsergebnisse.

Bevor wir die Schlußfolgerungen besprechen, die aus unseren Versuchen gezogen werden dürfen, stellen wir unsere Ergebnisse in übersichtlicher Form zusammen, begnügen uns damit, nur das Wichtigste anzuführen und heben die Hauptwerte durch Fettdruck hervor.

Reizung des rechten Herzohres.

Versuch 19. Differenz **3—4.** Mittel 3,15. Hier, wie fast in allen folgenden Versuchen, finden sich Abweichungen nach beiden Seiten.

Versuch 13. 4,5, 2mal 4, **6mal 3**, 1,5. Mittel 3,2.

Versuch 14. 4, **2mal 3,5, 3mal 3,2.** Mittel 3,5.

Versuch 17. 5, 4,5, **4mal 4**, **2mal 3,5**, **3**, 2mal 2,5. 4mal 2 Mittel 3,2.

Reizung des linken Herzohres.

Versuch 21. **3mal 6,5**, **3mal 6**, 5,5, 5, **2mal 4,5**, **3mal 4**, 3,5, 5. Mittel 5.

Nach Atropin: 8,5, je 2mal 8 und 7,5, 3mal 7, 6,5, 3mal **6**, 5,5, 2mal 5, 4,5. Mittel 7,2.

Versuch 13. 2mal 6, 5, 4, 2mal 3. Mittel 4,5.

Reizung der unteren Hohlvene.

Versuch 21. Fast durchweg 3—4. Nach Atropin liegen von 20 Werten 16 zwischen 3 und 4,5 (Mittel 4,2). Die größten Differenzen 7 und 6 nach den kürzesten Kupplungen (17 und 18).

Versuch 24. Von 12 Werten liegen 10 zwischen 3,5 und 5,5 (Mittel 4).

Reizung der oberen Hohlvene.

Versuch 13. 2 cm über dem Sinusknoten Differenz immer 3.

Versuch 25. Reizung knapp über dem Sinusknoten. Schwacher Strom; Mittel 2,1.

Dasselbe. Starker Strom. Mittel 1,14. (Unter 14 Werten 9mal 1.)

Dasselbe. Nach Vagotomie schwacher Strom. Mittel 1,3. (Unter 12 Werten je 4mal 2 und 0.)

Dasselbe. Starker Strom. Mittel 0,6. (Unter 14 Werten 8mal 0.)

Dasselbe. Nach Atropin, schwacher Strom. Mittel 1,25. (Unter 10 Werten 7mal 1.)

Versuch 24. Reizung wie im Versuch 25. 28′ nach Acceleransdurchschneidung. Mittel 13,6. Die folgenden Normalperioden sind länger, allmählich abklingende, starke Hemmung. Nach Atropin Mittel 5,2, Hemmung angedeutet.

Reizung des Sinusknotens.

Versuch 22. Mittel 0,8 (6mal 1, 4mal 0,5), nach Vagotomie 1,43 (unter 14 Werten je 5mal 1 und 0), nach Atropin 3,8.

Versuch 26. Mittel 0,8 (unter 13 Werten 2mal 0,5, 5mal 0), nach Vagotomie 0,5 (unter 14 Werten 7mal 0), nach Atropin 0,47; von 17 Reizungen haben 13 postextrasystolische Systolen eine andere Vorhofzacke.

Ausschaltung des Acceleranstonus (A.-D.).

Versuch 21. (Linker Vorhof.) Nach Atropin Mittel 7,2, 16 Min. nach A.-D. Verlängerung der Herzperiode von 34 auf 41/2. Differenz Mittel 7,1.

Versuch 22 (Sinusknoten). Nach Atropin 3,8. 22 Min. nach A.-D. Verlängerung der Herzperiode von 44/5 auf 58. Differenz Mittel 6,3.

Versuch 24 (untere Hohlvene). Mittel 4. 25 Min. nach A.-D. Verlängerung der Herzperiode von 35 auf 40/1. Mittel 7,8. Die Werte liegen zwischen 5 und 10. Die frühen E.-S. haben eine längere Differenz, es besteht aber auch geringe Hemmung der folgenden Normalintervalle. 61 Min. nach A.-D. Verlängerung der Herzperiode auf 43/4. Mittel 6,4. Keine Verlängerung der folgenden Normalperioden.



Versuch 25 (obere Hohlvene). Mittel nach Atropin 1,25. 38 Min. nach A.-D. Verlängerung der Herzperiode von 39/40 auf 43/4. Negative Vorhofzacke, die Normalschläge gehen von der a.-v. Grenze aus. Mittel 4,2 (nur 3 Werte).

Versuch 26 (Sinusknoten). Nach Atropin Mittel 0,47. 27 Min. nach A.-D. Verkürzung der Herzperiode von 45 auf 41 (unter 15 Werten 11 mal 2), Mittel 2. 31 Min. nach A.-D. weitere Verkürzung der Herzperiode auf 37/8. Mittel 2,6.

Erstickung.

Versuch 21. Nach A.-D. Mittel 7,1. Bei Erstickung 3 mal 13 und 2 mal 10. Verlängerung der folgenden Normalperioden.

Versuch 22. Nach A.-D. Mittel 6,3. Bei Erstickung 6,4.

Chinin.

Versuch 17. Mittel 3,2. Nach Chinin Mittel 7,8 (die meisten Werte liegen zwischen 7 und 9,5). Nach 2. Dosis spontane E.-S. nach den Reiz-E.-S. (S. 380), dann Parasystolie. Erstickung (S. 381). Mittel 19.

Versuch 24. Nach A.-D. Mittel 6,4. Nach Chinin Mittel 13,1. Die großen Werte (20—13) nach rasch aufeinanderfolgenden Doppel-E.-S., die kleineren nach einzelnen späten E.-S.

Derselbe Versuch (obere Hohlvene). Nach Atropin Mittel 5,2. 2 Min. nach der früheren Reizung Chininwirkung im Abklingen. Mittel 12.

Versuch 26. Nach A.-D. Mittel 2,6. Nach Chinin Mittel 5,8.

Muskarin.

Versuch 14. Mittel 3,1. Nach Muscarin Mittel 4,5. Nach 2. Dosis 7,16.

Versuch 15 (rechtes Herzohr), vorher nicht aufgenommen. Nach Muskarin Mittel 8.

Fassen wir also kurz zusammen:

1. Reizung der Spitze des rechten Herzohres. Die Differenzen liegen um 3 herum; es finden sich Abweichungen nach beiden Seiten ohne erkennbare Beziehung zur Länge der Kupplung.

2. Reizung der Spitze des linken Herzohres. Die Differenzen liegen etwa bei 5.

3. Reizung der unteren Hohlvene an der a.-v. Grenze. Die Differenzen betragen etwa 4.

4. Reizung der oberen Hohlvene 2 cm über dem Sinusknoten. Differenz immer 3. Dasselbe knapp über dem Sinusknoten. Differenz für schwachen Strom 1,25—2,1, für stärkeren Strom 0,6—1,14. In einem Versuch sehr große Differenzen (bis 22) und allmählich abklingende Hemmung nach jeder Reizung.



5. Reizung des Sinusknotens. Differenz 0—1, meist 0, es kommen aber Werte bis 10 vor.

6. Ausfall des Acceleranstonus verlängert die Differenz fast immer, und zwar auch dann, wenn er chronotrop nicht in einer Verlangsamung zum Ausdruck kommt.

7. Erstickung verlängert die Differenz meist beträchtlich.

8. Chinin und Muskarin haben eine bedeutende Verlängerung der Differenz zur Folge. Auch Atropin hat meist eine verlängernde Wirkung.

12. Schlußbetrachtungen.

Ist die Differenz zwischen der Pause und dem Normalintervall als Rückleitungszeit aufzufassen, d. h. erklärt sie sich durch die Zeit, die der Reiz braucht, um zum Sinus zu gelangen und dort eine E.-S. auszulösen? Wenn wir zunächst die Versuche ins Auge fassen, wo vom Sinus entfernte Punkte gereizt wurden (rechtes, linkes Herzohr, untere Hohlvene), so sehen wir, daß diese Differenz je nach dem Reizwerte zwischen 3 und 5 schwankt. Das stimmt gut mit den Befunden von *Lewis* und *White*[10]). Sie haben auch die Leitungsgeschwindigkeit im Vorhofe berechnet und finden, daß auch nach der Leitungsgeschwindigkeit ein solcher Wert zu erwarten ist. Dabei läuft der Reiz in umgekehrter Richtung. Vergleichen wir damit die Ergebnisse der Messung bei rechtläufiger Leitung, wie sie *Garten*[17]) mit zwei Differentialelektroden vorgenommen hat: Die normale Erregung geht vom Sinusknoten aus; ein 17 mm von ihm entfernter Punkt an der oberen Hohlvene bekommt den Reiz um 2,2 (0,022″) später — wir haben für die umgekehrte Leitung bei etwa 20 mm Entfernung 0,03″ gefunden. Lag die zweite Differentialelektrode an der Grenze zwischen unterer Hohlvene und Vorhof, so betrug die Verspätung 0,025″ — wir haben für die umgekehrte Leitung etwa 0,04 gefunden. Lag die zweite Differentialelektrode in einer Entfernung von 18 mm auf der Mitte des rechten Vorhofs, so betrug die Differenz in einem Versuch 0,026″, in einem anderen 0,022″ — wir fanden für die umgekehrte Leitung vom weiter entfernten Herzohr ungefähr 0,03. Man kann also sagen, daß diese Werte hinreichend übereinstimmen: Punkte, die weiter vom Sinusknoten entfernt sind, geben längere Rückleitungszeiten. Es würde mit dieser Auffassung auch übereinstimmen, daß Erstickung, sowie Gifte, welche die Leitung verlangsamen, wie Chinin und Muskarin, eine deutliche Verlängerung der R.-L.-Z. herbeiführen.

Wenn wir nun aber dieses Gebiet, das der Reiz zu durchlaufen hat, näher betrachten, sehen wir, daß es sich nicht um eine funktionell homogene Strecke handelt. Der Reiz durchläuft die Vorhofsmuskulatur bis zum Sinusknoten und dort hat er einen Widerstand



zu überwinden, bevor er an den Schrittmacher herankommt. Es kann ja keinem Zweifel unterliegen, daß es eine normale sino-auriculäre Leitungszeit gibt, wenn auch über ihren genauen Betrag die Meinungen geteilt sind; daß aber eine Leitungsverzögerung an der Sinus-Vorhofgrenze stattfindet, ist sicher. Diese Grenze hat nun der Reiz einmal in umgekehrter Richtung und dann in normaler zu durchlaufen, denn das was wir verzeichnen, ist ja nicht die Sinus-, sondern die Vorhofsystole. Bezüglich des Betrages dieser Verspätung können uns vielleicht die unter *Gartens* Leitung ausgeführten Versuche von *Sulze*[18]) gewisse Andeutungen geben. Er fand zunächst, daß die spontane Erregung an zwei Punkten des Sinusknotens selbst fast gleichzeitig auftritt. Dagegen ergaben sich beträchtliche Verspätungen, wenn die Grenze nach dem rechten Vorhofe oder nach der unteren Hohlvene zu überschritten wurde. So fand er in einer Entfernung von 12 mm vom Sinusknoten eine Verspätung von 0,002″, in einer Entfernung von 14 mm schon 0,015″ und bei 22 mm 0,027″. Entfernt man sich vom Sulcus terminalis nur um 3,5 mm nach dem rechten oder dem linken Vorhofe, so beträgt die Verspätung schon 0,010—0,015″. Bezüglich der Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Reizes innerhalb des Vorhofs ergeben verschiedene Versuche *Sulzes* ungleiche Resultate (z. B. bei 19 mm 0,010″, bei 11 mm 0,023″, bei 6 mm 0,010″ und 0,012″, bei 12,5 mm 0,022—0,024″). *Sulze* meint, daß gleich große Entfernungen nicht in derselben Zeit durchlaufen werden müssen, weil man die Bahn nicht kennt. Jedenfalls zeigen diese, mit ganz einwandfreier Methodik ausgeführten Versuche, daß gewisse nicht unbeträchtliche Schwankungen in der Größe der Werte vorkommen; man darf also nicht erwarten, daß auch bei gleichbleibendem Reizorte immer ganz genau dieselben R.-L.-Z. sich ergeben werden.

Wenn nun unsere Werte ungefähr richtig sind, so ergibt sich daraus, daß der Reiz auch vom entferntesten Punkte, nämlich von der Spitze des linken Herzohres nur ungefähr 0,05″ braucht, um zum Sinus zu gelangen. Wenn man also auch berücksichtigt, daß der menschliche Vorhof größer ist als der des Hundes, so würde sich wohl kaum eine größere R.-L.-Z. als 0,06—0,07″ ergeben. Nun findet man aber beim Menschen, wie wir in der Einleitung bemerkt haben, sehr viel größere Werte und diese können demnach gewiß nicht einfach als R.-L.-Z. aufgefaßt werden.

Wenn man nun in Betracht zieht, was sonst noch für die Differenz zwischen der Pause und dem Normalintervall in Betracht kommen kann, so ergibt sich in erster Linie der hervorragende Einfluß der *extrakardialen Nerven*. Es ist offenbar, daß der Zeitpunkt, wo die postextrasystolische Systole eintritt, in erster Linie vom Tonus

dieser Nerven bestimmt wird. Wenn zu dieser Zeit der Vagustonus hoch ist, wird das Auftreten der ersten Normalsystole verzögert, es entsteht eine größere Differenz und es kann so auch zur Scheinkompensation kommen. Unter diesen Umständen kann auch an den folgenden Normalperioden die hemmende Wirkung des abklingenden Vagustonus noch zutage treten, es muß aber nicht sein. Es ist sehr wohl möglich, daß schon das auf die Pause folgende Normalintervall ungefähr die normale Länge hat, denn wir wissen, daß besonders nach Anstrengungen der Vagustonus sehr brüske Schwankungen aufweisen kann *(Wenckebach, Kauf)*. Andrerseits kann aus der nach der Pause erfolgenden allmählichen Verkürzung der Normalperioden nicht mit Sicherheit auf eine Abnahme des Vagustonus geschlossen werden, weil solche Verkürzungen auch bei durchschnittenen Vagis, ja sogar nach Atropin vorkommen.

Neben dem Vagustonus können noch andere Vorgänge für die Länge der Pause nach Vorhofextrasystolen von Bedeutung sein. Dies zeigt sich deutlich in den Versuchen, wo man mit den Reizelektroden näher an den Sinus heranrückt oder wo man diesen selbst reizt. Es ist klar, daß es bei der Reizung des Sinus keine R.-L.-Z. geben kann, und doch haben wir in 2 Versuchen bei intakten Vagis Mittelwerte von 0,8 (0,008″) gefunden, nach Vagotomie 0,5 und 1,4, nach Atropin 0,47 und 3,8, und nach Acceleransdurchschneidung in einem Versuche sogar 6,3. Im Versuch 24, wo die Reizelektroden knapp über dem Sinusknoten lagen, haben wir 28 Minuten nach Acceleransdurchschneidung einen Wert von 13,6 bekommen, und da zeigen auch die folgenden Normalperioden eine beträchtliche, allmählich abklingende Verlängerung. Es kann nicht zweifelhaft sein, daß wir es hier mit einer *Hemmung* zu tun haben, die wohl auf die direkte Einwirkung des elektrischen Reizes zurückzuführen ist. Man könnte nun geneigt sein, diesen Versuchen aus diesem Grunde jede Bedeutung für die menschliche Pathologie abzusprechen, aber es ergeben sich ähnliche Hemmungen auch unter Umständen, wo die Stromschleifen nicht bis zum Sinus gelangen können, und endlich auch nach spontanen E.-S. Man findet manchmal eine sehr große Differenz zwischen Pause und Normalintervall, also scheinbar eine lange R.-L.-Z. nach früh auftretenden E.-S., und schon *Hofmann* und *Holzinger*[19]) haben solche Hemmungen an der isolierten Froschherzkammer beschrieben. Nach ihren Versuchen kann die Verzögerung der auf die Reizung folgenden Spontanerregung besonders hochgradig werden, wenn mehrere E.-S. in kurzen Zwischenräumen aufeinanderfolgen und es kann dabei zu recht beträchtlichen Stillständen der Kammer kommen. *Hofmann* und *Holzinger* kommen daher zu dem Schlusse, daß die E.-S. einen direkt hemmenden Einfluß auf die Kammer ausüben. Diese Hem-

mung ist dann von *Rothberger* und *Winterberg*[20]) auch am Hundeherzen bei atrioventrikulärer und ventrikulärer Automatie untersucht worden. Diese Autoren fanden, daß die Hemmungswirkung von dem Zustande des Herzens abhängt und auf einem Mißverhältnis zwischen der Erregbarkeit des Herzens und der jeweils disponiblen Reizgröße beruht.

Daß auch in unseren Versuchen die Hemmung einen bedeutenden, wenn auch nicht genau abgrenzbaren Anteil an der Länge der Pause hat, haben wir schon mehrmals erwähnt. Die Bedeutung der Hemmung wird um so deutlicher, wenn wir unsere Ergebnisse mit denen vergleichen, die *Cushny*[7]) an überlebenden Katzenherzen fand, denen er das Hissche Bündel durchschnitten hatte. Nach *Cushny* ist der Grad der Hemmung abhängig 1. vom Zustande des Herzens: Der hypodyname Zustand (bei Kälte, Asphyxie und längerer Versuchsdauer) ist einer von den Faktoren, welche die Erholung nach der Reizung verzögern, also die Pause verlängern; 2. von der Zahl der Reize und der Dauer der Reizung: der Grad der Hemmung ist diesen Faktoren ungefähr proportional; 3. von der Reizfrequenz: je höher diese ist, um so stärker ist die Hemmung; dabei ist es für den Reizeffekt gleichgültig, ob die Reizelektroden nahe dem Bündelquerschnitt liegen oder an der Herzspitze, was für die Vorstellnng von der Reizrückleitung wichtig ist. Die Hemmung beruht nicht auf einer Vagusreizung, denn *Cushny* sah sie auch nach Atropin. In unseren Versuchen spricht folgendes für den Einfluß der Hemmung: Wir haben im allgemeinen die größeren Differenzen nach den kürzeren Kupplungen gesehen, also nach den früher gesetzten E.-S. Wir fanden ferner die größeren Werte oft nach längerer Versuchsdauer bzw. am Schlusse einer Kurve, nachdem schon oft gereizt worden war. Endlich fanden wir starke Verlängerungen der Pause nach Asphyxie, nach Chinin und nach Muskarin. Alles das könnte freilich auch auf eine Verzögerung der Leitung bezogen werden, aber dazu sind die Unterschiede doch zu groß.

Man könnte nun geneigt sein, die Vorstellung der Reizrückleitung auf den Sinus überhaupt abzuweisen und die Differenz der Pause gegenüber dem Normalintervall ausschließlich auf die Hemmung zurückzuführen. Es ist aber klar, daß man auch dann, wenn man die Hemmung in den Vordergrund stellt, eine Reizrückleitung annehmen muß, denn sonst könnte der Sinus nicht gehemmt werden. Es ist also nur die Frage, ob man die Differenz zwischen der Pause und dem Normalintervall als reine Rückleitungszeit auffassen darf. Das ließe sich dadurch entscheiden, daß man mit je einem Galvanometer den Abgang der Erregung vom Reizorte und die Ankunft im Sinusknoten verzeichnet, wobei man auch die Richtung



des Erregungsablaufes feststellen könnte. Da wir nicht über zwei Galvanometer verfügen, konnten wir solche Versuche nicht anstellen. Wir glauben aber doch sagen zu können, daß die Differenz unter gewissen Bedingungen mit der R.-L.-Z. identifiziert werden kann. Die wichtigste dieser Bedingungen scheint die zu sein, daß man mit den Reizelektroden nicht zu nahe an den Sinus heranrückt und daß man nicht zu starke Ströme verwendet. Es spricht manches dafür, daß die von den Herzohren und der unteren Hohlvene gewonnenen Werte die R.-L.-Z. darstellen: denn erstens ist die Differenz größer, wenn vom weiter entfernten linken Herzohr gereizt wird, als vom rechten, dann stimmen die gefundenen Werte ungefähr mit der Dauer der rechtläufigen Leitung überein, und endlich kann die Tatsache, daß man in einer und derselben Kurve gleich lange Pausen auch bei sehr verschiedenen Kupplungen bekommen kann (siehe Tabelle I, S. 356), doch kaum anders gedeutet werden, als daß die Differenz der R.-L.-Z. entspricht.

Die wirkliche R.-L.-Z. kommt aber nicht immer, vielleicht sogar nur selten rein zum Ausdruck. Sie wird verwischt einesteils durch die Hemmung und andrerseits durch das Auftreten spontaner E.-S. Es ist nun sehr merkwürdig, daß diese spontanen E.-S. gerade dann mit Vorliebe auftreten, wenn vorher eine künstliche E.-S. bald nach dem Ablauf der refraktären Phase ausgelöst wurde, also gerade unter den Umständen, die auch die Hemmung befördern, man sieht nämlich, daß gerade solche früh auftretende E.-S. oft von einer Pause gefolgt sind, die kürzer ist als ein Normalintervall. Es ist also die postextrasystolische Systole vorzeitig, und da eine Kompensation nicht stattfindet, muß sie selbst eine E.-S. sein. Oft hat eine solche spontane E.-S. eine andere Vorhofzacke als die Normalschläge, woraus deutlich zu ersehen ist, daß sie von einem anderen Punkte ausgeht. Wir haben solche Beispiele abgebildet und auch erwähnt, daß manchmal auch die folgenden Systolen andere Vorhofzacken haben. Manchmal führen schon die ersten Reizungen zu einer dauernden Verschiebung des Reizursprungs, wofür wir auch Beispiele gebracht haben. Es ist klar, daß dieser für das Verständnis der Pause wichtige Umstand nur durch das Elektrokardiogramm aufgedeckt werden kann, während die mechanischen Methoden des Experimentes und die Pulsschreibung beim Menschen für diese Verkürzung der Pause keine Aufklärung zu geben vermögen.

Daß das zweite Intervall länger sein kann als die Pause, hatten schon *Erlanger* und *Hirschfelder*, sowie *Cushny* gesehen, und dieser erklärte es damit, daß zwei entgegengesetzte Vorgänge tätig sind, und zwar die Hemmung durch die Reizung und ein fördernder Faktor, wobei er an eine Verbesserung der Ernährung durch gesteigerte Sauerstoffzufuhr und Selbstmassage während der



Reizung dachte; diese Selbstmassage bewirke ja auch die wachsende Kontraktionsstärke nach der Pause. Auch die Entwicklung eines spontanen Rhythmus während der Reizung hat schon *Cushny* beobachtet.

Nun haben wir gesehen, daß die einer spontanen E.-S. vorangehende Pause auch länger sein kann als ein Normalintervall, und sie ist doch zu kurz, so daß sich eine scheinbar sehr kurze R.-L.-Z. ergibt, wenn man diese nur aus der Differenz zwischen der Pause und dem Normalintervall berechnet. In anderen Fällen haben diese spontanen E.-S. keine von der Normalform abweichende Vorhofzacke; sie sind dann nur durch ihre Vorzeitigkeit als spontane E.-S. zu erkennen, und da muß man wohl annehmen, daß sie in einem anderen Teile des Sinusknotens entspringen. Es wäre dann auch zu verstehen, warum auf solche spontane E.-S. oft ein Normalintervall folgt, denn eine R.-L.-Z. kommt ja da nicht in Frage. *Eine solche spontane E.-S. ist als „escape" infolge der Hemmung der normalen Reizbildung aufzufassen, d. h. sie wird immer dann auftreten, wenn Normalintervall plus R.-L.-Z. länger dauern als die präautomatische Pause für einen im Vorhof oder in der Sinusgegend gelegenen, zur rhythmischen Reizbildung befähigten Reizherd.* So läßt es sich auch verstehen, daß noch eine oder mehrere spontane E.-S. nachfolgen können, was ja auch beim Menschen schon wiederholt beobachtet worden ist.

Die durch die künstlichen E.-S. hervorgerufene Hemmung der normalen, sowie die Förderung einer offenbar heterotopen Reizbildung können merkwürdige Folgen haben, die den Herzrhythmus auch weiterhin beeinflussen. Wir erinnern vor allem an den Versuch 24. wo der Herzrhythmus durch die Reizung über die Pause hinaus in Unordnung gebracht wird und diese in eigentümlichen Schwankungen zur Norm zurückkehrt (S. 369), ferner an die merkwürdige, in demselben Versuche beobachtete Tatsache, daß unter 13 Reizungen sich 7 mal die Pause so nach der Kupplung richtet, daß fast gleich lange Bigemini herauskommen (S. 370). Hierher gehört auch der Zeitalternans im Versuch 17 (S. 380) und die Parasystolie in demselben Versuche und manches andere. Vielleicht treten solche Folgen nur bei Herzen auf, die dem Einflusse der extrakardialen Nerven entzogen sind, und vielleicht hat man darin das Bestreben nach einem Ausgleiche der Störung auf einem ungewöhnlichen Wege zu erblicken. Daß aber sowohl die Hemmung der normalen, wie die Förderung der heterotopen Reizbildung auch bei den E.-S. des Menschen eine Rolle spielen, kann nicht zweifelhaft sein. Die näheren Umstände müssen freilich erst erforscht werden.

Es ergibt sich aus alledem, daß man nicht berechtigt ist, die Differenz zwischen der Länge der Pause und dem Normalintervall einfach





als Rückleitungszeit aufzufassen, sondern daß diese Differenz von sehr verschiedenen Faktoren bestimmt wird, so daß unter Umständen der Anteil der wirklichen R.-L.-Z. an der Länge der Pause ganz in den Hintergrund treten kann,

Alles was hier vorgebracht wurde, gilt aber vorläufig nur für die in ganz ungleichmäßigen Zwischenräumen ausgelösten künstlichen E.-S. Die Entscheidung der Frage, von welchen Umständen die Länge der Pause in solchen Fällen bestimmt wird, wo die E.-S. infolge einer rhythmisehen Reizbildung entstehen (Parasystolie) muß einer besonderen Untersuchung vorbehalten bleiben.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Cushny* und *Matthews:* Journ. of physiol. **21**. 1897. — [2]) *Hering:* Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **82**, 1. 1900. — [3]) *Cushny:* Journ. of exp. med., **4**, 327. 1899. — [4]) *Wenckebach:* Zeitschr. f. klin. Med. **36**, 181. 1898. — [5]) *Derselbe:* Kgl. Akad. Wiss. Amsterdam, Jan. 1903. — [6]) *Derselbe:* Die unregelmäßige Herztätigkeit usw. Leipzig 1914, S. 38. — [7]) *Cushny:* Heart **8**, 257. 1912. — [8]) *Mackenzie:* Lehrb. d. Herzkrankh. 2. Aufl., übers. v. Grote. Berlin 1910. S. 141. — [9]) *Lewis, Meakins* und *White:* Phil. Transact. roy. soc. of London B. **205**, 375. 1914. — [10]) *Lewis* und *White:* Heart **5**, 335. 1914. — [11]) *Lewis:* The mechanism and graphic registr. of the heart beat. London 1920, S. 224. — [12]) *Kaufmann* und *Rothberger:* Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **9**, 116. 1919. — [13]) *Dieselben:* Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **11**, 44. 1920. — [14]) *Lewis, Drury* und *Bulger:* Heart **8**, 83. 1921. — [15]) *Mines:* Transact. roy. soc. Canada **8**, 43. 1914. — [16]) *Lewis, Drury* und *Iliescu:* Heart 8, 311. 1921. — [17]) *Garten:* Skand. Arch. f. Physiol. **29**, 131. 1913. — [18]) *Sulze:* Ein Beitrag zur Kenntnis des Erregungsablaufes im Säugetierherzen. Diss. Gießen 1913. — [19]) *Hofmann* und *Holzinger:* Zeitschr. f. Biol. **57**, 309. 1911. — [20]) *Rothberger* und *Winterberg:* Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **146**, 385. 1912.



Zur Frage der Blutmengenbestimmung.

I. Mitteilung.

Untersuchungen über das Verhalten von Erythrocyten zu kolloiden Farbstoffen und kolloidem Gold.

Von

Richard Seyderhelm und **Walter Lampe.**

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik in Göttingen [Direktor: Prof. Dr. *Erich Meyer*].)

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 5. August 1922.)

In dieser und in weiteren Mitteilungen sollen neue Untersuchungen über eine mit Hilfe von kolloidalen Farbstoffen auszuführende Blutmengenbestimmung gebracht werden. Derartige Blutmengenbestimmungen mit kolloidalen Farbstoffen sind in den letzten Jahren von amerikanischen Autoren ausgeführt worden. Bisher kamen die verschiedensten kolloidalen Farbstoffe wie Vitalrot, Kongorot, Trypanrot und Diaminreinblau*) hierbei zur Verwendung. Die erste Forderung, die an derartige Farbstoffe zum Zweck der Blutmengenbestimmung gestellt werden muß, bezieht sich neben der möglichst langen Verweildauer in der Blutbahn auf die Undurchlässigkeit der Membran der roten Blutkörperchen für diese Farbstoffe. Auch die Möglichkeit einer Adsorption, wenn auch nur kleiner Farbstoffmengen von der Membran der Erythrocyten mußte ausgeschlossen werden. Derartige Untersuchungen wurden bereits von amerikanischen Autoren, wenn auch nur in beschränktem Umfange (3 Versuche) ausgeführt, und zwar durch *Keith*, *Geraghty* und *Rowntree*[1]) mittels Vitalrot. Die genannten Autoren gingen in ihrer Arbeit so vor, daß sie einer bestimmten Menge Blut Farbstoff zusetzten, den Farbstoffgehalt des aus diesem Blut gewonnenen Plasmas colorimetrisch feststellten und mit dem berechneten Farbstoffgehalt verglichen. Es fand sich, daß praktisch in Betracht kommende Mengen von Vitalrot von den Erythrocyten weder adsorbiert, noch durchgelassen wurden.

*) Literatur siehe II. Mitteilung.



Im folgenden sollen zunächst Versuche wiedergegeben werden, die unter Einhaltung einer hiervon abweichenden Versuchstechnik das Verhalten bestimmter kolloidaler Farbstoffe gegenüber Erythrocyten untersuchen sollten. Notwendig erwiesen sich derartige eingehende Untersuchungen, da von später zu erörternden Gesichtspunkten ausgehend bei den folgenden Blutmengenbestimmungen Kolloide verwandt wurden, über die analoge Untersuchungen noch nicht vorliegen. Es handelt sich um Trypanblau und Goldhydrosol. Als weiterer kolloider Farbstoff wurde Kongorot verwandt, das nicht nur von einem englischen Autor [*Harris*[2])], sondern neuerdings in Deutschland auch von *Griesbach*[3]) für Blutmengenbestimmungen benutzt wurde.

Die angewandte Versuchstechnik war folgende: Es wurde gesunden Individuen durch Venenpunktion eine größere Menge Blut, z. B. 170 ccm, entnommen und in einem peinlichst gesäuberten Glaszylinder aufgefangen. Zur Verhütung der Gerinnung wurde in Ermangelung von Hirudin eine bekannte Menge (zirka $^1/_{10}$ des entnommenen Blutvolumens), in unserem Beispiel 17 ccm, einer 2proz. Ammoniumoxalatlösung, die durch Auflösen von 2 g Ammoniumoxalat und 0,9 g Kochsalz in 100 ccm Wasser erhalten wurde, hinzugesetzt. Nach sorgfältiger Durchmischung wurden mit diesem Oxalatblut 3 Hämatokriten gefüllt. Als solche wurden in Anlehnung an die von *Bönninger* angegebenen U-förmigen Hämatokriten U-förmig gebogene, fein graduierte Thermometerröhrchen benutzt, die mittels Quecksilbersäule in der üblichen Weise nachgeeicht wurden*).

Darauf wurde ein bestimmtes Quantum des Oxalatblutes, z. B. 100 ccm, nach nochmaligem sorfältigem Durchmischen mit einem bekannten (am besten gewogenen) Quantum der zirka 1proz. Lösung des betreffenden Farbstoffes, die mit 0,9proz. Kochsalzlösung hergestellt wurde, im Beispiel 0,3079 g Trypanblaulösung versetzt. Von einer Korrektion bezüglich des spezifischen Gewichts wurde abgesehen. Hierauf wurden

1. die drei Hämatokriten,
2. das mit Farblösung versetzte Oxalatblut,
3. der Rest des Oxalatblutes (ohne Farblösung)

eine halbe Stunde gleichzeitig zentrifugiert (3000 Touren pro Minute bei 17 cm Radius). Mit dem unter 3. gewonnenen Oxalatplasma wurde zur colorimetrischen Vergleichsbestimmung eine Standardlösung (Oxalatplasma plus Farbstofflösung) hergestellt, um, worauf

*) Nach unseren Erfahrungen empfiehlt sich eine derartige Kontrolleichung auch für die im Handel befindlichen U-förmig gebogenen Hämatokriten, da sie häufig an der Biegungsstelle beträchtliche Ungenauigkeiten aufweisen.



später noch hingewiesen werden muß, die jeweils wechselnde Eigenfarbe des Plasmas zu berücksichtigen. Es wurden z. B. 20 ccm dieses Oxalatplasmas mit einer wiederum gewogenen Menge der Farbstofflösung, die schon vorher benutzt wurde, z. B. mit 0,1944 g Trypanblaulösung versetzt. Mit einem Teil dieser Standardlösung wurde der Keil eines *Autenrieth*-Colorimeters gefüllt. Dann wurde mit dem Rest der Standardlösung durch Hinzufügen verschiedener Mengen farbstofffreien Oxalatplasmas Verdünnungen hergestellt, z. B. 75-, 50-, 25proz. Lösungen, bezogen auf die Standardlösung gleich 100proz., und durch colorimetrischen Vergleich eine Eichkurve gewonnen.

Die Ablesungen ergaben z. B. bei

100	75	50	25 %
12,3	32,4	52,6	72,6 Skalenteile.

Bei den Ablesungen wurde jedesmal das Mittel aus zehn Werten gewählt, wobei die einzelnen Ablesungen in der Breite von 2 bis 3 Skalenteilen lagen. Es muß darauf hingewiesen werden, daß die Eichkurven stets mit dem dazu gehörigen Oxalatplasma hergestellt wurden. Ein Vergleich der mit den verschiedenen Plasmen gewonnenen Eichkurven zeigt, daß diese nicht immer völlig zusammenfallen. Das hängt wohl in erster Linie damit zusammen, daß im *Autenrieth*-Colorimeter eine Plasmamenge von gleichbleibender Dicke (Trog) auf der *einen Seite* mit der in dem sich verjüngenden Keil befindlichen Plasmaschicht von wechselnder Dicke auf der anderen Seite verglichen wird. Bei dieser Anordnung entstehen Mischfarben, die auf der einen Seite (Trog) eine veränderliche Gelbkomponente enthalten, während auf der Seite des Keils die Gelbkomponente im Vergleich zum Farbstoff stets die gleiche bleibt. Infolge der durch den jeweils verschiedenen Grad der Plasmafarbe auftretenden verschiedenen Mischfarben resultieren die für die verschiedenen Plasmata sich nicht immer deckenden Kurven.

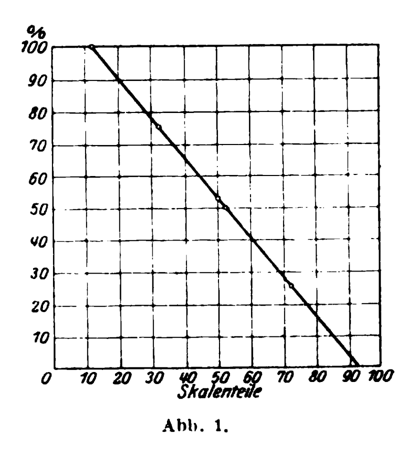


Abb. 1.

Der wichtige Faktor der Eigenfarbe des Plasmas kann also nur auf die Weise mit in Rechnung gezogen werden, daß für jede Untersuchung eine eigene Eichkurve hergestellt wird. Versuche mit wässerigem Standard und künstlichem Licht, wie es *Griesbach* angibt (l. c.), ergaben bei unseren Untersuchungen keine brauchbaren Resultate. Die Abweichungen waren so groß, daß man u. E. auch bei der Methode der Blutmengenbestimmung besser davon absieht.



Nachdem in der oben geschilderten Weise die Eichkurve für das Farbplasma hergestellt war, wurde der Trog des Colorimeters mit dem aus 2. durch Zentrifugieren gewonnenen Farboxalatplasma beschickt. Im gewählten Beispiel ergab die Ablesung 50,3 Skalenteile gleich 52,8 $^0/_0$ Farblösungsgehalt des Standards. Der abzuleitenden Berechnungsformel des Blutkörperchenvolumens sind folgende Einzelwerte zugrunde zu legen:

Das Volumen des durch Aderlaß gewonnenen Blutes sei . $= b$
" " " zu b gesetzten Ammonoxalates sei . . $= o$
" " " zur Standardbereitung benutzten Oxalatplasmas sei . . . . $= p$
" " der zum Standard verwandten Farblösung sei $= a$
" " des Oxalatblutes, das zur eigentlichen Bestimmung benutzt wurde, sei . . . . $= g$
" " der zu g gesetzten Farblösung sei . . . . $= f$

Der auf die Standardmenge $p + a$ bezogene Prozentgehalt an Farbstofflösung im Farboxalatplasma, das aus $g + f$ Farboxalatblut gewonnen wurde, sei gleich e. Das Blutkörperchenvolumen sei gleich K.

Die Verdünnung der Farblösung a im Standard ist

$$\frac{p + a}{a} \text{ fach.}$$

Also ist die Farblösung f im Zentrifugat von $g + f$ auf

$$\frac{100\, f\,(p + a)}{a \cdot e} \text{ ccm verdünnt,}$$

d. h. in $g + f$ Farboxalatblut sind

$$\frac{100\, f\,(p + a)}{a \cdot e} \text{ ccm Farboxalatplasma,}$$

in g ccm Oxalatblut sind folglich

$$\left[\frac{100\, f\,(p + a)}{a \cdot e} - f\right] \text{ ccm Oxalatplasma.}$$

In g ccm Oxalatblut sind aber $\frac{b \cdot g}{b + o}$ ccm Blut und $\frac{o \cdot g}{b + o}$ ccm Oxalat.

100 ccm Blut enthalten also

$$\frac{\left[\frac{100\, f\,(p + a)}{a \cdot e} - f - \frac{o \cdot g}{b + o}\right] \cdot 100}{\frac{b \cdot g}{b + o}} \text{ ccm Plasma,}$$

d. i.

$$K = 100 - \frac{100^2 \cdot f \cdot (p + a)(b + o)}{a \cdot e \cdot b \cdot g} + \frac{100 f (b + o)}{b \cdot g} + \frac{100\, o}{b}$$

oder

$$K = 100 \cdot \left[1 + \frac{o}{b} + \frac{f (b + o)}{b \cdot g} - \frac{100 f (p + a)(b + o)}{a \cdot e \cdot b \cdot g} \right].$$

In dem oben gewählten Beispiel war $a = 0{,}1944$, $p = 20$, $b = 170$, $o = 17$, $b + o = 187$, $f = 0{,}3079$, $g = 100$ und $e = 52{,}8$, also

$$K = 100 \left(1 + \frac{17}{170} + \frac{0{,}3079 \cdot 187}{170 \cdot 100} - \frac{30{,}79 \cdot 20{,}1944 \cdot 187}{0{,}1944 \cdot 52{,}8 \cdot 170 \cdot 100} \right) = 45{,}36.$$

Die Hämatokritwerte betrugen 45,71
45,84
45,72
137,27 : 3 = 45,76.

Der mittlere Hämatokritwert für das Blutkörperchenvolumen beträgt also 45,76, der Wert, der mittels Farbmethode gewonnen wurde, 45,36. Es ergibt sich demnach in diesem hier angeführten Beispiel eine gute Übereinstimmung zwischen beiden Werten.

Die folgende tabellarische Übersicht gibt die im einzelnen gewonnenen Untersuchungsresultate wieder.

I. Versuche mit Kongorot.

Nr.	*K* Kongorot	*K* Hämatokrit	Differenz bezogen auf Hämatokrit
1	48,56	49,31	− 0,75
2	49,15	48,40	+ 0,75
3	51,90	49,20	+ 2,70
4	45,94	45,99	− 0,05
Summe	195,55	192,90	+ 2,65

Im Mittel beträgt also die Abweichung der Resultate mittels Farbstoffcolorimetrie und Hämatokrit noch keine + 1,3 %.

II. Versuche mit Trypanblau.

Nr.	*K* Trypanblau	*K* Hämatokrit	Differenz bezogen auf Hämatokrit
5	50,37	50,97	− 0,60
6	42,43	39,65	+ 2,78
7	45,36	45,76	− 0,40
Summe	138,16	136,38	+ 1,78

Im Mittel beträgt also die Abweichung ca. + 1,3 %.

III. Versuche mit Goldhydrosol.

Aus besonderen Gründen, auf die in der II. Mitteilung näher eingegangen werden soll, wurden in gleicher Weise auch Untersuchungen mit kolloidalem Gold von einer Teilchengröße von 4—6 $\mu\mu$ angestellt.

Nr.	K Goldhydrosol	K Hämatokrit	Differenz bezogen auf Hämatokrit
8	46,18	48,65	− 2,47
9	47,00	46,06	+ 0,94
10	53,80	53,50	+ 0,30
11	55,71	52,94	+ 2,77
12	52,70	51,65	+ 1,05
13	50,93	52,06	− 1,13
14	46,64	47,92	− 1,28
Summe	352,96	352,78	+ 0,18

Im Mittel beträgt also die Abweichung ca. 0,05 %.

Aus den obigen Resultaten geht hervor, daß die Werte für das Blutkörperchenvolumen, die durch Zusatz bekannter Farbstoff- bzw. Goldhydrosolmengen eruiert wurden, eine weitgehende Übereinstimmung mit den Hämatokritwerten, die aus dem gleichen Oxalatblut gewonnen waren, aufwiesen. Für die in obiger Weise untersuchten Farbstoffe, das Kongorot und Trypanblau, sowie für das benutzte Goldhydrosol trifft daher die Annahme zu, daß nachweisbare Mengen derselben von den Blutkörperchen weder adsorbiert noch sonstwie aufgenommen werden. Die genannten Farbstoffe und ebenso das Goldhydrosol verteilen sich gleichmäßig und ausschließlich im Blutplasma, wenn sie einem bestimmten Blutvolumen zugesetzt werden. Sie erfüllen somit die oben postulierten Bedingungen, die eine Verwendung bei der Blutmengenbestimmung gerechtfertigt erscheinen lassen. Die Frage allerdings, ob sie genügend lange in der Blutbahn verweilen, wird zunächst durch die Untersuchungen nicht berührt.

Aus der weitgehenden Übereinstimmung der Resultate von den durch Hämatokrit und Farbstoffcolorimetrie gefundenen Werten geht weiterhin hervor, daß bei Verwendung von Ammoniumoxalat als gerinnungshemmendem Mittel nach scharfem Zentrifugieren bei 3000 Touren (Radius 17 cm) sich kein Plasma mehr zwischen den Blutkörperchen findet. Selbstverständlich kann hieraus nicht der Schluß gezogen werden, daß dieser Hämatokritwert des Ammoniumoxalatblutes das wahre Blutkörperchenvolumen darstellt. Der Einfluß, den der Zusatz von Ammoniumoxalat an und für sich auf das Blutkörperchenvolumen durch Quellung, Entquellung, Osmose und dergleichen ausüben könnte, bleibt hierbei unberücksichtigt. Bei der



Blutmengenbestimmung spielt selbstverständlich der wahre Wert des Blutkörperchenvolumens eine große Rolle, da die Farbstoffinjektionsmethode zunächst nur die absolute Plasmamenge ermitteln läßt. Aus den obigen Untersuchungsresultaten dürfte wohl die Berechtigung abgeleitet werden, zunächst bei den im folgenden wiederzugebenden Blutmengenbestimmungen Ammoniumoxalat sowohl zur Blutkörperchenvolumenbestimmung mittels Hämatokrit, als auch zur colorimetrischen Bestimmung der Farbstoffverdünnung im Plasma zu verwenden, da das gleiche Moment, das eventuell das Volumen der Blutkörperchen vergrößert resp. verkleinert, die Plasmamenge in der Farbblutprobe verkleinert resp. vergrößert.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Keith, Geraghty, Rowntree*: A method for the determination of plasma and blood-vol. Arch. of internal med. **16**, 547. 1915. — [2]) Die Originalarbeit war nicht zu erhalten, zitiert bei *Erlanger*: Blood Volume and its regulation. Physiol. Rev. ed. The americ. physiol. Soc. **1**, Nr. 2. — [3]) *Griesbach*: Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 43.

Zur Frage der Blutmengenbestimmung.

II. Mitteilung.

Colorimetrische Blutmengenbestimmung mit Trypanblau.

Von

Richard Seyderhelm und Walter Lampe.

(Aus der med. Univ.-Klinik und Poliklinik in Göttingen [Direktor: Professor Dr. *Erich Meyer*].)

(Eingegangen am 5. August 1922.)

Ohne Zweifel ist das experimentelle Studium der Blutmengenbestimmungsmethoden durch die während des Weltkrieges ausgeführten Arbeiten amerikanischer Autoren im Jahre 1915, die sich mit Blutmengenbestimmung durch Injektion kolloidaler Farbstoffe beschäftigen, in ein neues aussichtsreiches Stadium getreten. Auf die mannigfachen Einwände, die den bisher bekannten Methoden der Blutmengenbestimmung entgegengehalten werden, soll hier nicht eingegangen werden. Es sei diesbezüglich auf die übersichtliche Darstellung der verschiedenen Methoden durch *Domarus*[1]) und *J. Erlanger*[2]) hingewiesen. (Der Aufsatz von *Erlanger* weist allein über 130 Literaturangaben auf.)

Allein die Tatsache, daß die mit den bisherigen Methoden gefundenen Normalwerte zwischen 4,8 % [*Haldane-Smith*[3]) mittels Kohlenoxydmethode] und 9,8 % [*Kämmerer* und *Waldmann*[4]) mittels Antitoxinmethode] des Körpergewichts schwanken, steht im auffälligen Gegensatz zu der alten Vorstellung, daß die Blutmenge ein Dreizehntel (7,7 %) des Körpergewichts betrage. Mit der *Welcker*schen[5]) Auswaschmethode wurden von verschiedenen Untersuchern bei Hunden und Kaninchen, und von *Bischoff*[6]) auch bei zwei Menschen, Werte gefunden, die ungefähr ein Dreizehntel des Körpergewichts betrugen. Aber auch der Auswaschmethode haften verschiedene Mängel an, und die zahlreichen Nachprüfungen verschiedener Autoren ergaben wiederum mehr oder minder beträchtliche Abweichungen.

Die amerikanischen Autoren *Keith*, *Geraghty* und *Rowntree*[7]) benutzten als Erste einen intensiv gefärbten kolloidalen Farbstoff: das Vitalrot, dessen intravenöse Injektion in einer Dosis von 3 mg pro



Kilogramm Körpergewicht in wäßriger 1 proz. Lösung anstandslos von Menschen und Tieren vertragen wurde. Sie fanden, daß das in die Blutbahn injizierte Vitalrot nur langsam aus dieser verschwindet. Aus der colorimetrisch festgestellten Verdünnung des injizierten Farbstoffes berechneten sie das Plasmavolumen des Individuums und indirekt unter Verwertung des mit Hämatokrit gefundenen relativen Blutkörperchenvolumens die Gesamtblutmenge. Die Gerinnung des Blutes verhinderten sie mit gepulvertem Natriumoxalat. Als Standardlösung für den colorimetrischen Vergleich benutzten sie Plasma des jeweiligen Individuums, dem eine bekannte Menge Farbstoff zugesetzt wurde. In 36 Fällen entnahmen sie 3 und 6 Minuten nach der Injektion Blutproben und fanden in deren Plasma in 25% der Fälle bei beiden Proben die gleiche Farbkonzentration, in 25% der Fälle eigentümlicherweise nach 6 Minuten einen etwas höheren Wert als nach 3 Minuten (2,5% Unterschied), und in 50% der Fälle nach 6 Minuten einen niedrigeren Wert als nach 3 Minuten (3% Unterschied).

Im folgenden soll ein Versuch der genannten Autoren betreffs Verweildauer des Vitalrots in der Blutbahn wiedergegeben werden.

Nach	2	Minuten	betrug	die	Farbkonzentration	im	Plasma	100%
„	4	„	„	„	„	„	„	104%
„	6	„	„	„	„	„	„	103%
„	8	„	„	„	„	„	„	102%
„	10	„	„	„	„	„	„	102%
„	12	„	„	„	„	„	„	97%.

Die Konzentration des Farbstoffes im Plasma wurde dabei in der ersten Probe gleich 100% gesetzt.

Auf die mittels Vitalrot erhaltenen Blutmengenwerte soll im Zusammenhang eingegangen werden.

Im Jahre 1920 wurden analoge Untersuchungen mit Kongorot von *Harris*[8]) am Hunde durchgeführt. In Deutschland wurden derartige Untersuchungen mit Kongorot von *Griesbach* am Menschen ausgeführt. *Griesbach*[9]) injiziert 10 ccm einer 1 proz. wäßrigen Lösung von Kongorot. Seine Methodik weicht insofern von der der amerikanischen Autoren ab, als er mit defibriniertem Blute arbeitet und als Standard eine *wäßrige* Kongorotlösung benutzte. Er glaubte, den durch die Eigenfarbe des Serums bedingten Farbunterschied durch künstliches Licht ausgleichen zu können. Er fand, daß Kongorot außerordentlich lange in unverminderter Konzentration im Blute kreist, wie sich aus den folgenden hier wiedergegebenen Daten ergibt:



Die Farbkonzentration im Plasma

4	Minuten	nach	der	Injektion	betrug	100 %
11	„	„	„	„	„	100 %
20	„	„	„	„	„	97 %
30	„	„	„	„	„	95,5 %
60	„	„	„	„	„	90 %

Auf die von *Griesbach* gefundenen Blutmengenwerte soll weiter unten eingegangen werden.

Während der Niederschrift dieser Arbeit wurde im Referat eine weitere Blutmengenbestimmungsmethode mit Trypanrot und Diaminreinblau von *Feringa* und *van Crefeld*[10]) (Holland) bekannt. Nähere Einzelheiten über diese Versuche konnten leider nicht erlangt werden.

Die von oben erwähnten amerikanischen Autoren einerseits, sowie von *Griesbach* andrerseits durchgeführten Untersuchungen, die übereinstimmend eine beträchtliche Verweildauer der kolloidalen Farbstoffe in der Blutbahn ergaben, weisen gegenüber den früher bekannten Blutmengenbestimmungsmethoden erhebliche Vorteile auf. Der theoretisch mögliche Einwand, daß vielleicht geringe Mengen Farbstoff von der Oberfläche der Erythrocyten aufgenommen werden könnten, wurde bereits durch die in der ersten Mitteilung wiedergegebenen Untersuchungen widerlegt. Eine Adsorption resp. Diffusion findet nicht statt; und es konnte das gleiche auch von einem konzentrierten und geschützten Goldsol durch colorimetrische Bestimmung festgestellt werden. Vom Goldsol wissen wir, daß es ein typisches Kolloid ist, während bei den kolloiden Farbstoffen die Möglichkeit besteht, daß ein, wenn auch nur geringer Teil krystalloid in Lösung geht. Es müßte von Interesse sein, festzustellen, ob die angewandte kolloide Goldlösung geeigneter wie die genannten kolloidalen Farbstoffe ist.

Die intravenöse Injektion des zur Verwendung gelangten Goldsols verlief für Kaninchen und Mensch, abgesehen von einer leichten Temperatursteigerung beim Kaninchen, völlig reaktionslos. In Dialysierversuchen wurde beobachtet, daß sowohl die benutzten Farbstofflösungen (Kongorot und Trypanblau) als auch das Goldsol in einem Zeitraum von 3 Tagen die Dialysiermembran von *Schleicher* und *Schüll* nicht passierten. Es war demnach durchaus denkbar, daß das Goldsol, das weder durch die Membran der Erythrocyten, noch die Membran der Dialysierhülsen diffundierte, längere Zeit im Blute kreiste. Die diesbezüglichen Untersuchungen ergaben, daß diese Vermutung bezüglich des hier zunächst verwandten Goldsols nicht zutraf, daß vielmehr die Verweildauer dieses intensiv dunkelrot ge-



färbten Goldsols im Blut auffallend kurz ist*). Im Kaninchenversuch ergaben sich folgende Werte für die Konzentration des Goldsols im Plasma:

7 Minuten nach der Injektion	100 %
10 " " " "	37 %
15 " " " "	0 %

Hierbei wurde der nach 7 Minuten erhaltene Wert gleich 100 % gesetzt. Dem 1825 g schweren Kaninchen waren 2 ccm Goldsol injiziert worden. Nach einer Injektion von 10 ccm Goldsol bei einer 55 kg schweren Frau zeigte sich das Plasma bei der Entnahme (3 Minuten nach der Injektion) völlig ungefärbt.

Diese Versuche zeigen, daß nicht die kolloide Natur an und für sich eine längere Verweildauer in der Blutbahn garantiert. Es läßt sich zunächst nicht entscheiden, ob das rasche Verschwinden des Goldsols auf einer Ausflockung oder auf ein Verlassen der Blutbahn durch intraendotheliale Zwischenräume (?) zurückzuführen ist. Ob hierbei die Teilchengröße eine entscheidende Rolle spielt, muß noch offen bleiben. Das in obigen Versuchen benutzte Goldsol kann jedenfalls für Blutmengenbestimmungen nicht in Frage kommen. Die genannten hochmolekularen Farbstoffe erwiesen sich diesem anorganischen Kolloid bezüglich ihrer Verweildauer im Blute überlegen.

Es war von Interesse festzustellen, inwieweit noch andere kolloidale Farbstoffe, deren intravenöse Injektion symptomlos vertragen wird, zur Blutmengenbestimmung geeignet sind. Im Gegensatz zu den bisherigen Untersuchungen mit Vital- und Kongorot sollte der Versuch gemacht werden, einen geeigneten blauen Farbstoff aufzufinden. Für die Colorimetrie bedeuten blaue Farbstoffe gegenüber roten einen entschiedenen Vorteil, ganz abgesehen davon, daß oft unkontrollierbar auftretende geringe Grade von Hämolyse, die eine Blutmengenbestimmung unmöglich machen, in einem von Farbstoff intensiv rot gefärbten Plasma einmal übersehen werden können. Über derartige Versuche, einen geeigneten blauen Farbstoff zu finden, berichtet *Harris*. Es wurden von ihm Kongoblau, Nachtblau und Anilinblau als völlig ungeeignet befunden. Es gelang uns, in dem seit langem als Chemotherapeutikum bekannten Trypanblau einen kolloidalen Farbstoff aufzufinden, der bezüglich der Verweildauer im Blute des Menschen dem Vital- und Kongorot zum mindesten zur Seite gestellt werden kann. Zur Verwendung gelangte ein Präparat

*) Die Verweildauer des Goldsols im Blute hängt sehr von der Art seiner Bereitung ab. Untersuchungen in Gemeinschaft mit Prof. *Rob. Wintgen* über dieses interessante Verhalten verschieden hergestellter Goldsole sind noch nicht abgeschlossen und werden später veröffentlicht.



von *Casella*, Frankfurt a. M. Als geeignete Dosis wurde ein Milligramm pro Kilo Körpergewicht ermittelt. Bei Verwendung von 2—3 mg pro Kilo Körpergewicht stellte sich eine leicht bläuliche Verfärbung der Haut namentlich des Rumpfes, aber auch des Gesichtes, ein, die nach einigen Tagen wieder verschwand. Versuche betreffs der Verweildauer des Trypanblaus im Blute geschahen unter Mitwirkung von *B. Büttner*, der demnächst eine ausführlichere Arbeit über das Schicksal der verschiedenen bei Mensch und Tier injizierten kolloidalen Farbstofflösungen veröffentlichen wird.

In 5 Versuchen, bei denen die Farbkonzentration des Plasmas in der erstentnommenen Probe gleich 100 % gesetzt wurde, fanden sich folgende Werte:

Min. nach der Injektion	1. %	2. %	3. %	4. %	5. %
3	100	100	—	100	100
4	—	–	100	—	—
6	98,4	—	—	—	100
6½	—	98	—	98,9	—
8	—	—	98,4	—	—
9½	—	—	—	96,3	—
10	97,6	—	—	—	—
10½	—	95	—	—	—
11	—	—	96,1	—	—

Diese Werte beweisen, daß auch das Trypanblau zu den kolloidalen Farbstoffen gehört, die verhältnismäßig lange Zeit in der Blutbahn verweilen. Diese Eigenschaft des Trypanblaus berechtigte zur Durchführung einer Blutmengenbestimmung in analoger Weise wie mit Vital- und Kongorot.

Im einzelnen gestaltete sich die Versuchstechnik folgendermaßen:

Nachdem Größe und Gewicht des Individuums festgestellt war, wurde I. aus einer ungestauten Armvene ca. 5 ccm Blut entnommen und zur Verhütung der Gerinnung mit $^1/_{10}$ seines Volumens Ammoniumoxalatlösung versetzt. (Die Lösung wurde durch Auflösung von 2 g Ammoniumoxalat und 0,9 g Kochsalz in Wasser zu 100 ccm gewonnen und bewährte sich besser als der Zusatz von gepulvertem Natriumoxalat.)

II. wurde aus der, wenn nötig, gestauten Vene in zwei peinlichst mit destilliertem Wasser gesäuberten und getrockneten Meßzylindern je 25 ccm Blut aufgefangen und wiederum mit $^1/_{10}$ ihres Volumens Ammonoxalatlösung geschützt. Dann wurden 10 ccm einer Trypanblaulösung intravenös injiziert, die so viel Milligramm Trypanblau enthielt, als der Patient Kilo wog.



Wiegt z. B. ein Individuum 60 Kilo, so werden von der vorrätig gehaltenen 1 proz. (in 0,9 proz. Kochsalzlösung gelösten) Trypanblaulösung 9 ccm nach Filtration in ein Kölbchen gefüllt, mit ca. 10 ccm 0,9 proz. Kochsalzlösung versetzt und das Ganze bis zu 15 ccm zwecks Sterilisation eingekocht, dann enthalten 10 ccm dieser Lösung 60 mg Trypanblau.

Bei der Injektion ist aus Gründen der Genauigkeit und um Vitalfärbung zu vermeiden, darauf zu sehen, daß die gesamte Trypanblaulösung in das Blut gelangt.

3 und 6 Minuten nach beendeter Injektion werden dann III. aus einer möglichst nicht gestauten Armvene ca. je 10 ccm Blut entnommen und in gleicher Weise mit Oxalat versetzt.

Bei Gewinnung des Ammonoxalatblutes läßt sich Hämolyse so gut wie sicher vermeiden, da aber aus unbekannten Gründen mitunter doch einmal Hämolyse auftritt (vgl. auch Keith u. a.), ist es schon aus diesem Grunde praktisch, zwei Blutproben nach der Injektion zu entnehmen, um bei etwaiger Hämolyse in einer Probe die andere benutzen zu können.

Mit dem bei I. gewonnenen Blut wurden 2—3 Hämatokriten gefüllt und

I. die Hämatokriten,
II. das Oxalatblut,
III. die beiden Farboxalatblutproben

eine halbe Stunde bei 3000 Touren pro Min. zentrifugiert (Radius der Zentrifuge gleich 17 cm).

Aus dem bei II. gewonnenen Oxalatplasma und einer bekannten (am besten gewogenen) Menge der gleichen Trypanblaulösung, die injiziert wurde, wurde darauf ein Standard hergestellt und mit diesem der Keil eines Autenrieth-Colorimeters gefüllt. Durch Verdünnung der Restmenge des Standards mit Oxalatplasma wurde eine 75 proz. Lösung (bezogen auf den Standard gleich 100) hergestellt und eine Eichkurve gewonnen. Die Eichung ergab z. B. bei 100%: die Ablesung von 11 Skalenteilen, bei 75%: die Ablesung von 31 Skalenteilen.

Schon oben wurde erwähnt, daß die Injektion größerer Trypanblaumengen unter Umständen Blaufärbung der Haut bewirkt, wie dies übrigens schon *Ehrlich* beobachtet hat. Es mußten daher geringere Farbstoffmengen (1 mg pro Kilo) injiziert werden, die nicht eine totale Blaufärbung, sondern eine oliv- bis blaugrüne Farbe des Plasmas ergaben. Aus dieser Modifikation der Versuchsanordnung ergaben sich zunächst infolge der jetzt colorimetrisch stärker mitsprechenden gelben Eigenfarbe des Plasmas gewisse Schwierigkeiten, die besonders bei der Ablesung in jenen Regionen, wo sich der Standardkeil stark verjüngt, auftreten. Wenn man bei Herstellung des Standards so vorgeht, daß nach Möglichkeit die Ablesung der



zu untersuchenden Farboxalatplasmaproben, die unter III. gewonnen wurden, in die Region des oberen Viertels des hier noch dicken Keiles fällt, erleichtert sich die Ablesung ganz wesentlich.

Im allgemeinen wird man die Standardkonzentration richtig treffen, wenn man beim Menschen pro Kilo Körpergewicht 45 ccm Plasma annimmt, d. h. bei einem 60 kg schweren Menschen 2700 ccm Plasma und $^1/_6$—$^1/_7$ der für die Plasmamenge gefundenen Zahl (dazugesetztes Oxalat) dazu addiert. Das wäre im Beispiel ca. 3100 ccm Oxalatplasma. Sind nun 10 ccm Trypanblaulösung injiziert, so wäre der zu erwartende Farblösungsgehalt in diesen 3100 ccm ca. 0,32%. Der Farbgehalt des Standards müßte also auch ca. 0,32% betragen. Im Beispiel wäre das 0,064 Trypanblaulösung in 20 ccm Oxalatplasma.

Die erwähnten Schwierigkeiten, die sich einerseits aus der Eigenfarbe des Plasmas, andrerseits aus dem sich verjüngenden Standardkeil ergeben, und zwar nicht nur bei Verwendung von Trypanblau, sondern prinzipiell auch bei Mischung von Plasma mit irgendwelchen Farbstoffen, zu beseitigen, war Aufgabe einer besonderen Untersuchung, die zu einer Modifikation des Colorimeters führten und über die später nach völligem Abschluß der Untersuchungen berichtet werden soll.

Nach Feststellung der Farbkonzentration der unter III. gewonnenen 2 Farboxalatplasmaproben, die in der Regel 3 und 6 Minuten nach der Injektion gewonnen wurden, wurde rückwärts auf die Farbkonzentration im Plasma bei 0 Minuten geschlossen, da, wie die oben angeführten 5 Beispiele zeigen, die Farbkonzentrationswerte der innerhalb 11 Minuten gewonnenen 3 Proben praktisch auf einer geraden Linie liegen.

Ein Beispiel soll dies näher erläutern:

a) Die Farbkonzentration einer nach 3 Minuten entnommenen Blutprobe betrug im Plasma 93,5% des Standards;

b) Die Farbkonzentration einer nach $6^1/_2$ Minuten entnommenen Blutprobe betrug im Plasma 91,5% des Standards Trägt man diese Werte in ein Koordinatensystem ein, dessen Abszisse die Minutenangaben, dessen Ordinate die Prozentangaben trägt, so schneidet die Verbindungslinie beider Punkte die Ordinate bei 95%, d. h. bei 0 Minuten beträgt die Farbkonzentration im Plasma 95% des Standards. Der auf diese Weise gefundene Wert wurde dann bei Berechnung der Blutmenge zugrunde gelegt.

Die Ableitung der Berechnungsformel ergibt sich aus folgendem:

Das durch Hämatokrit gewonnene Blutkörperchenvolumen sei $= K$

Das Volumen des zur Standardherstellung verwandten Oxalatplasmas sei . . . . $= p$

Das Volumen der zur Standardherstellung verwandten Farblösung sei . . . . $= a$

Das Volumen der injizierten Farblösung sei . . . . $= f$

Das Volumen der entnommenen Farbblutprobe sei . . . . . $= b$

Das Volumen des zu b gesetzten Ammonoxalats sei . . . . $= 0$

Die gegen den Standard abgelesenen Eichprozente des Farboxalatplasmas, das aus $b + 0$ gewonnen wurde, seien . . $= e$



Die Verdünnung von a in $p + a$ ist $\frac{p + a}{a}$ fach.

Die Verdünnung des Farboxalatplasmas, das aus $b + 0$ gewonnen wurde, ist also $\frac{p + a}{a} \cdot \frac{100}{e}$ fach.

Die injizierten f ccm Farblösung sind also auf $\frac{100 f (p + a)}{a \cdot e}$ ccm verdünnt.

Wäre die ganze Blutmenge des Menschen so behandelt worden, so hätten sich also $\frac{100 f (p + a)}{a \cdot e}$ ccm Farboxalatplasma ergeben müssen. Wie groß ist nun das Volumen des darin enthaltenen Ammoniumoxalates?

b ccm Farbblut sind mit o ccm Ammoniumoxalat versetzt;

b ccm Farbblut enthalten $\frac{(100 - K)}{100} \cdot b$ ccm Plasma.

$\left(\frac{100 - K}{100}\right) \cdot b$ ccm Plasma sind also mit o ccm Oxalat versetzt.

$\frac{(100 - K) \cdot b}{100} + o$ ccm Oxalatplasma enthalten mithin o ccm Oxalat.

$\frac{100 f (p + a)}{a \cdot e} - f$ ccm Oxalatplasma enthalten also:

$$\frac{o \left[\frac{100 f (p + a)}{a \cdot e} - f\right]}{\left[\frac{(100 - K) b}{100} + o\right]} \text{ ccm Oxalat.}$$

Das Volumen des Gesamtplasmas beträgt also:

$$\left[\frac{100 f (p + a)}{a \cdot e} - f\right] - \frac{o \left[\frac{100 f (p + a)}{a \cdot e} - f\right]}{\left[\frac{(100 - K) b}{100} + o\right]} \text{ ccm}$$

oder

$$\left[\frac{100 f (p + a)}{a \cdot e} - f\right] \cdot \left[1 - \frac{o}{\frac{(100 - K) b}{100} + o}\right] \text{ ccm},$$

also ist die Blutmenge B gleich

$$\frac{100}{100 - K} \cdot \left[\frac{100 f (p + a)}{a \cdot e} - f\right] \cdot \left[1 - \frac{100\, o}{(100 - K) \cdot b + 100\, o}\right] \text{ ccm}.$$



Im folgenden soll ein Beispiel einer derartigen Blutmengenbestimmung im einzelnen wiedergegeben werden:

Frau, 21 Jahre, 58,5 kg.

Blutentnahme vor der Injektion = 60 ccm.

Injektion von 10 ccm Trypanblaulösung.

Farbkonzentration im Oxalatplasma der nach 3 Minuten entnommenen Blutprobe (10 ccm Blut + 1 ccm Oxalat) = 93,5%.

Farbkonzentration im Oxalatplasma der nach $6\frac{1}{2}$ Minuten entnommenen Blutprobe (10 ccm Blut + 1 ccm Oxalat) = 91,5%.

Standard = 20 ccm Oxalatplasma + 0,0753 der injizierten Trypanblaulösung.

Mit Hämatokrit gefundenes Blutkörperchenvolumen = 46.

Also: $K = 46$; $100 - K = 54$; $f = 10$; $a = 0{,}0753$; $p = 20$; $e = 95$ (auf 0 Minuten berechnet); $b = 10$; $o = 1$.

Dann ist

$$B = \frac{100}{54}\left(\frac{100 \cdot 10 \cdot 20{,}0753}{0{,}0753 \cdot 95} - 10\right) \cdot \left[1 - \frac{100}{(54 \cdot 10) + 100}\right].$$

= 4373 ccm Blut
+ 60 ccm (Blutentnahme!)

also B = 4430 ccm Blut.

Dann ist die Blutmenge ausgedrückt in Prozenten des Körpergewichts $= \frac{4{,}430 \cdot 1{,}050 \cdot 100}{58{,}5} = 7{,}95\%$ oder $\frac{1}{12{,}6}$.

Dabei wurde das spezifische Gewicht des Blutes als 1,050 gesetzt.

Die Plasmamenge p beträgt

$$\left(\frac{100 \cdot 10 \cdot 20{,}0753}{0{,}0753 \cdot 95} - 10\right) \cdot \left(1 - \frac{100}{540 + 100}\right)$$

= 2363 ccm Plasma
+ 27 ccm (Plasma der Blutentnahme!)

also p = 2390 ccm Plasma.

Dann ist die Plasmamenge ausgedrückt in Prozenten des Körpergewichts $= \frac{2{,}390 \cdot 1{,}030 \cdot 100}{58{,}5} = 4{,}2\%$ oder $\frac{1}{23{,}8}$.

Dabei wurde das spezifische Gewicht des Plasmas als 1,030 gesetzt.

In der ersten Mitteilung war schon darauf hingewiesen, daß bei Verwendung von Ammoniumoxalat als gerinnungshemmendem Mittel das Blutkörperchenvolumens vielleicht nicht absolut richtig gefunden



wird, daß aber dieser Fehler bei Berechnung der Gesamtblutmenge praktisch herausfällt. Zwei Vergleichsuntersuchungen mit Blut, dem einerseits eine Spur Hirudin, andrerseits ein Zehntel seines Volumens an 2 proz. Ammonoxalatlösung hinzugesetzt war, ergaben folgende Blutkörperchenvolumina:

I.	1. Hämatokrit (Hirudin)	2. Hämatokrit (Ammonoxalat)
	51,90	52,97
	und 51,87	und 53,00

Der Mittelwert betrug also bei dem Hämatokritversuch mit Hirudin 51,89, mit Ammoniumoxalat 52,99.

Der Unterschied zwischen beiden Werten beträgt demnach nur 1,1 Vol.-%.

II.	1. Hämatokrit (Hirudin)	2. Hämatokrit (Ammonoxalat)
	45,1	46,2
	45,4	46,3
	und 44,7	und 46,4

Der Mittelwert betrug also bei dem Hämatokritversuch mit Hirudin 45,1, mit Ammoniumoxalat 46,3.

Der Unterschied zwischen beiden Werten beträgt demnach nur 1,2 Vol.-%.

Die Gegenüberstellung der obigen Werte spricht dafür, daß die Verwendung von 2 proz. Ammonoxalat auch für die Bestimmung der absoluten *Plasmamenge* keine wesentliche Fehlerquelle darstellt.

Im ganzen wurde nach der obigen Methode bei 12 Menschen die Blutmenge bestimmt. Es handelt sich um Individuen männlichen und weiblichen Geschlechts aus verschiedenen Altersklassen und mit verschiedenem Körpergewicht. Die folgende tabellarische Übersicht gibt die gefundenen Werte wieder.

Die Durchschnittswerte aus den oben angeführten 12 Einzeluntersuchungen ergaben für die Plasma- und Blutmenge in ihrer Beziehung zum Körpergewicht folgende Zahlen:

Plasmamenge $= 4{,}63\%$ oder $\frac{1}{21{,}6}$ des Körpergewichts; das sind 45 ccm Plasma pro kg.

Blutmenge $= 8{,}59\%$ oder $\frac{1}{11{,}64}$ des Körpergewichts, das sind 82 ccm Blut pro kg.

Wenngleich sich diese Durchschnittswerte nur aus 12 Untersuchungen ableiten, so soll doch hervorgehoben werden, daß mit dem von *Keith*, *Geraghty* und *Rowntree*[7]) in ihrer Arbeit gefundenen

Tabelle.

Nr.	Größe	Gewicht	Alter	Geschlecht	Erythrocyten	Hämoglobin nach Sahli	Refraktometerwert des Serumeiweißes	Plasmamenge: Absolute Plasmamenge	Plasmamenge: ccm Plasma pro kg	Plasmamenge: Bruchteile des Körpergewichtes	Plasmamenge: Prozent des Körpergewichtes	Relativ. Blutkörperchenvolumen	Blutmenge: Absolute Blutmenge	Blutmenge: ccm Blut pro kg	Blutmenge: Bruchteile des Körpergewichtes	Blutmenge: Prozent des Körpergewichtes
	m	kg	Jahre					ccm					ccm			
1	—	47	22	♀	—	—	—	2025	43,1	1/22,5	4,44	43,6	3600	77,0	1/12,43	8,04
2	1,67	55,5	39	♀	4070000	75	6,6	2820	50,8	1/19,1	5,23	38,5	4625	83,5	1/11,43	8,75
3	1,62	56 (3 Wochen vorher 62)	25	♀	4880000	72	7,68	3070	54,8	1/17,7	5,64	38,5	5000	89,2	1/10,67	9,37
4	1,63	58	68	♂	6100000	90	7,42	2525	43,5	1/22,3	4,48	49,1	4950	85,4	1/11,2	8,96
5	1,56	58	37	♀	6400000	80	8,6	2600	45,0	1/21,6	4,62	46,7	4890	84,3	1/11,3	8,85
6	1,60	58,5	21	♀	4300000	74	8,7	2390	40,8	1/23,8	4,20	46,0	4430	75,7	1/12,6	7,95
7	Der gleiche Fall wie Nr. 6, 3 Wochen später							2360	40,3	1/24	4,16	46,0	4375	74,8	1/12,74	7,85
8	1,65	60,5	31	♀	4780000	86	8,0	2365	39,1	1/24,9	4,03	46,3	4400	72,7	1/13,1	7,64
9	1,63	64	29	♂	5900000	87	—	3070	48,0	1/20,2	4,94	46,5	5740	89,7	1/10,02	9,41
10	1,68	65	67	♂	4300000	90	—	3035	46,7	1/20,83	4,80	46,3	5650	87,0	1/10,96	9,12
11	1,76	69,5	46	♂	5610000	90	—	3115	45,0	1/21,66	4,61	46,5	5840	84,0	1/11,3	8,81
12	1,56	77,3	56	♀	4460000	80	8,3	3340	43,2	1/22,5	4,45	45,5	6130	79,3	1/12,02	8,32

Durchschnittswerten eine auffallende Übereinstimmung besteht. Die entsprechenden Durchschnittswerte sind folgende:

Plasmamenge

$= 5{,}15\,\%$ oder $\frac{1}{19{,}4}$ des Körpergewichts; das sind 50 ccm Plasma pro kg.

Blutmenge

$= 8{,}8\,\%$ oder $\frac{1}{11{,}4}$ des Körpergewichts; das sind 85 ccm Blut pro kg.

Der von *Griesbach*[9]) mittels Kongorot gefundene Durchschnittswert für die Blutmenge beträgt 6,7% des Körpergewichts.

Wie bisher jeder Blutmengenbestimmungsmethode mehr oder minder große Mängel anhaften, so ist auch die Methodik mit kolloidalen Farbstoffen sicher noch nicht als die ideale Mengenbestimmung zu bezeichnen. Die Mängel, die ihr jedoch anhaften, betreffen weniger die Zuverlässigkeit und Genauigkeit der Methode, als vielmehr

die Umständlichkeit der Technik. Ungeachtet dessen wurden die obigen Untersuchungen zunächst in dem Bestreben ausgeführt, möglichst alle in Betracht kommenden Fehlerquellen auszuschließen. Hierzu gehören die Verwendung einer wäßrigen Farbstofflösung als Standard und die Benutzung von durch Schlagen defibriniertem Blut, letzteres um so mehr, als nach unseren Erfahrungen hierbei Hämolyse häufiger als bei Gewinnung von Oxalblut eintritt. Ferner wurden auch durchgehend statt der sonst üblichen Volumbestimmungen Gewichtsbestimmungen ausgeführt.

Durch die Verwendung von Eigenplasma zur Herstellung des Standards wird immer der Farbstoffinjektion eine Blutentnahme von ca. 50 ccm vorausgehen müssen. Durch den Zusatz von Ammonoxalatlösung komplizierte sich die Blutmengenberechnungsformel wesentlich. Daß aber die Zuverlässigkeit der auf obige Weise gewonnenen Blutmengenresultate diese methodischen Nachteile aufwiegt, geht wohl daraus hervor, daß einerseits die von uns gewonnenen Resultate mit jenen der amerikanischen Autoren, die ebenfalls Plasmastandards benutzten, weitgehend übereinstimmen, während andererseits hier Trypanblau, dort Vitalrot angewandt wurde.

Daß die kolloiden Farbstoffe tatsächlich die gewünschte Bedingung erfüllen, quantitativ längere Zeit in der Blutbahn zu verweilen, folgt übereinstimmend aus den Untersuchungen von *Keith*, *Geraghty*, *Rowntree*, *Griesbach* und uns.

Daß auch die Verteilung der im gesamten Blutkreislauf kreisenden Farbstoffmenge eine gleichmäßige ist, geht mit großer Wahrscheinlichkeit aus eigenen Untersuchungen hervor, in denen bei möglichst gleichzeitiger Blutentnahme aus den Venen des linken und rechten Armes die gleiche Farbkonzentration im Plasma gefunden wurde.

Bei einem der untersuchten Fälle wurde nach Verlauf von 3 Wochen die Blutmengenbestimmung wiederholt. Die in der Tabelle angeführten Werte ergeben eine weitgehende Übereinstimmung der ersten und zweiten Blutmengenbestimmung (Nr. 6 und 7 der Tabelle).

Über die oben bereits angedeutete Modifikation der colorimetrischen Technik, sowie über Blutmengenbestimmungen bei Kranken sollen weitere Mitteilungen folgen.

Herrn Prof. Dr. *R. Wintgen* (Assistent am anorganisch-chemischen Institut, Prof. *Zsigmondy*) sind wir für die Herstellung des Goldsols sowie für die liebenswürdige Unterstützung bei Aufstellung der Berechnungsformeln zu größtem Dank verpflichtet.



Literaturverzeichnis.

[1]) *Domarus:* Methodik der Blutuntersuchung, Berlin 1921. — [2]) *J. Erlanger,* Blood Volume and its Regulation. Physiol. Rev. 1921, **1**, Nr. 2. — [3]) *Haldane-Smith:* Journ. physiol. **25**. 1899 bis 1900. — [4]) *Kämmerer* und *Waldmann:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **109**. 1913. — [5]) *Welcker:* Arch. f. ration. Med. 1858. — [6]) *Bischoff:* Zeitschr. f. wissenschaftl. Zool. 1856. — [7]) *Keith, Geraghty* und *Rowntree:* A method for the determination of Plasma and Blood Volume. Arch. of internal. med. 1915, **16**. — [8]) *Harris:* Originalarbeit war nicht zu erhalten, zitiert bei *J. Erlanger:* Blood Volume and its Regulation. Physiol. Rev., ed. Americ. physiol. soc. 1921, **1**, Nr. 2. — [9]) *Griesbach:* Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 43. — [10]) *Feringa* und *van Crefeld:* Originalarbeit war nicht zu erhalten, zitiert in der Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 44.



Physiologische Wirkungen neuer Gallensäuren.

Von

Julius Pohl.

(Aus dem pharmakologischen Institut Breslau).

(*Eingegangen am 12. August 1922.*)

In den letzten Jahren hat die Gallensäurenchemie bemerkenswerte Fortschritte gemacht. Während wir bisher von dem Molekül derselben kaum mehr gewußt haben, als daß sie drei CH(OH) Gruppen und eine Carboxylgruppe enthalten, sind wir jetzt über eine Reihe von Eigenschaften derselben belehrt worden, die bereits ein konstitutives Bild zu entwerfen gestatten. So würde z. B. nach *Wieland* der Cholsäure und Desoxycholsäure nachfolgendes Formelbild zukommen.

Cholsäure $C_{24}H_{40}O_5$ Desoxycholsäure $C_{24}H_{40}O_4$

Vorwiegend waren es *Heinrich Wieland*[1]), *Windaus*, *Borsche*, *Boedecker*, *Pregl* u. A., denen wir eine Reihe von einschlägigen Resultaten verdanken. Der Reflex dieser Fortschritte auf pharmakologisches Gebiet blieb nicht aus. *Hermann Wieland*[2]) belehrte uns über die Wirkung der verschiedenen Gallensäuren auf das Froschherz mit dem Hauptergebnis, daß den Gallensäuren eine nach Art der Saponine sich abspielende Herzwirkung mit spezieller Beteiligung des N. vagus eigen ist.

In dem Besitz einer Reihe von modernen Gallensäuren gelangt*), schien es mir wichtig, diese Beobachtung nach bestimmten Richtungen hin zu ergänzen. Wie auf dem Gebiete der Alkaloidchemie es gelungen ist, durch willkürliche Variation von den natürlichen Produkten ausgehend zu verbesserten Alkaloiden zu gelangen, so müßte es das Ziel der pharmakologisch-chemischen Gallensäure-

*) Der Chem. Fabrik *I. D. Riedel*, Berlin, sei für Überlassung der Präparate der wärmste Dank ausgesprochen.

forschung sein, Gallensäuren zu schaffen, die bei einer maximalen Wirkung auf die Leber, die bekannte Nebenwirkung auf Herz und Blutkörperchen zurücktreten lassen. Ich untersuchte die neuen Gallensäuren zunächst auf die spezifische Funktion derselben, am Warmblüter die Gallensekretion zu fördern, sodann auf ihr Vermögen, die Fettresorption vom Darm aus zu steigern.

Neben diesen klinisch-therapeutischen Zielen habe ich mir noch eine Reihe pharmakologischer Aufgaben gestellt. Hat man nämlich einmal einen gut verlaufenden Gallensäureversuch mit seiner rasch ansteigenden Sekretionswelle der Galle gesehen — eine Kurve, die homolog der Harnflutkurve nach Salzinjektionen verläuft —, so ist der Gedanke berechtigt, diese Funktion auf ihre Beeinflußbarkeit durch andere chemische Agenzien zu prüfen. Ich suchte daher (im Abschnitt II) festzustellen, wie die einmal erhobene Volumsvermehrung nach einer Gallensäure durch wechselnde Zusätze gefördert oder gehemmt wird.

I.

Das Prinzip der Gallenvermehrung durch Gallensäuren ist vollkommen sicher. Sie sind die einzigen absolut zuverlässigen Cholagoga. So ergibt schon intravenöse Injektion von nur 0,10 cholsaurem Salz eine deutliche Gallenvolumsvermehrung. Die gleiche Menge Kochsalz ist in dieser Richtung völlig gleichgültig.

Methode.

Um die cholagoge Wirkung der Gallensäuren vergleichend zu prüfen, wurden mit Grünfutter gefütterten Kaninchen, die einen Tag gehungert hatten (damit der Magen für die folgende Operation nicht störend ausgedehnt sei) in Urethannarkose (1,0 Urethan pro Kilo) der Ductus choledochus unterbunden, eine Kanüle in die Gallenblase eingebunden und die ausfließende Galle in halbstündigen Portionen gemessen. Nach meinen Erfahrungen schwankt die Menge der Galle bei derartigen Tieren trotz gleicher Fütterung individuell von $^1/_2$ bis $12^1/_2$ ccm in einer halben Stunde. Letztere Zahl bedeutet Bildung von 600 ccm Galle (!) in 24 Stunden bei einem 2 kg-Tier. Bei einer Normalzahl von etwa 10 ccm in einer halben Stunde ist eine wesentliche Steigerung der Sekretion durch Zufuhr anderer Substanzen nicht mehr wahrscheinlich. Bei diesen schwankenden Verhältnissen der Normalsekretion kann man also von keinem Tier auf ein anderes schließen, sondern muß stets eine Normalperiode desselben Tieres als Versuchsbasis haben, und alle gewonnenen Größen sind in Prozentzahlen dieser Basis anzugeben.

Wie schon erwähnt, tritt die Wirkung einer Gallensäureninjektion sofort ein. Pari passu mit der intravenösen Injektion tritt ein Mehrabtropfen aus der Kanüle ein, die zugeführte Gallensäure wird

geradezu hinausgeworfen (sehr hübscher Vorlesungsversuch!). Die Injektion der auf 40° erwärmten Lösungen ins Blut ist natürlich äußerst langsam vorzunehmen, um die durch die Gallensäuren bedingte Schädigung der Herztätigkeit aufs Mindestmaß herabzusetzen. Die sezernierte Galle wurde meist auf ihr spezifisches Gewicht bestimmt. Gewöhnlich sind die Unterschiede der einzelnen Portionen minimal. Es sind somit die Versuchsgallen in ihren wesentlichen Bestandteilen als gleichmäßig vermehrt anzusehen. Nur der Farbenton wird in den positiven Versuchen heller. Der Wunsch, durch Cholesterinbestimmung der sezernierten Gallen Näheres über Schwankungen dieses Körpers zu erfahren, scheiterte an dem geringen Cholesteringehalt der Kaninchengalle und an deren kleinen Volumen. Die Tiere blieben während des Versuches natürlich aufgespannt und wurden durch Tücher und elektrische Lampe gewärmt.

Als Beispiel der Versuchsresultate sei ein Protokoll ausführlich wiedergegeben, die übrigen in eine Tabelle zusammengestellt.

1. Versuch: Kaninchen ♀ 2,600 kg

$11^h 23'$ bis $11^h 53'$ 2,9 ccm Galle, 1,0081 spez. Gew.

Dann intravenöse Injektion von 0,5 cholsaurem Natron in 50,0 Wasser.

$11^h 53'$ bis $12^h 23'$ 11,9 ccm Galle, 1,0141 spez. Gew.
$12^h 23'$ „ $12^h 53'$ 5,6 „ „ 1,0143 „ „
$12^h 53'$ „ $1^h 23'$ 3,2 „ „ 1,0113 „ „

Bei der Sektion: Blut nicht lackig, gerinnt. Die Gallenvermehrung in der ersten halben Stunde beträgt also + 313% gegenüber der Norm, im ganzen Versuch in $1^1/_2$ Stunden + 138%.

Tabelle I. Cholsaures Natron-Versuche.

Versuchs-Nr.	Gewicht des Tieres	Normal-Sekretion, $^1/_2$ Std.	Gallens. Menge	Erste $^1/_2$ Std.	Zweite $^1/_2$ Std.	Steigerung in % für $^1/_2$ Std.	Bemerkung
2	2100	2,8	0,5 in 50 H_2O	6,8		142	
3	1900	4,4	0,15 in 30 H_2O	6,8	3,2	55	
4	2100	4,7	0,15 in 30 H_2O	6,8		44	
5	2100	4,75	0,15 in 30 H_2O	6,9		46	mit 0,3 Natrium
6	2800	3,8	0,15 in 30 H_2O	7	3,8	84,2	benzoic.
7	1600	2,5	0,15 in 30 H_2O	4,5	3	80	
8	1600(?)	4,1	0,15 in 30	8,3		102	Jodalkalivers.

Tabelle II. Desoxycholsaures Natron.

Versuchs-Nr.	Gewicht des Tieres	Normal-Sekretion, $^1/_2$ Std.	Gallens. Menge	Erste $^1/_2$ Std. n. d. Injekt.	Zweite $^1/_2$ Std. n. d. Injekt.	Steigerung in % für $^1/_2$ Std.	Bemerkung
9	1900	5,1	0,5 in 50 H_2O	18	13,5	+ 252	
10	2700	3,7	0,5 in 50 H_2O	8,7	4,2	108	
11	2100	2,7	0,4 in 40 H_2O	8,7	9,4	222	Atropinversuch
12	2140	3,7	0,44 in 44 H_2O	8,2	9,1	121	Hafertier
13	2200	7,5	0,15	13,5		80	
14	2500	2,2	0,09	5,3		140	
15	2660	4,6	0,3	9,7	8,4	110	

Überblickt man die Tabellen I und II, so sieht man besonders bei II beträchtliche Steigerung der Volumina.

Wählt man zum Vergleich gleich schwere Tiere, denen die gleichen Mengen Gallensäure gegeben war, so könnte man nach dem Resultat von rund 2000 g Tieren nach 0,15 für

Cholsäure aus Versuch III, IV und V ein Mittel von 46%
Desoxychols. „ „ XIII, XIV (sogar nur 0,09) Mittel v. 110%

ziehen (unter aller Reserve, wegen verschiedener Ausgangswerte, was oben als bedeutsam besprochen wurde).

Die Desoxycholsäure ist somit sicher ein recht energisches Cholagogum*). Auch bei direkter Einführung von 0,5 desoxychols. Natrium ins Duodenum (Kanüle) wurde eine deutliche cholagoge Wirkung (von 2,9 ccm normal auf 5,1 ccm = + 75% und 4,1 ccm) beobachtet. Hingegen hat cholsaures Natrium zu 0,5 g subcutan innerhalb der nächsten 2 Stunden nicht gewirkt (Resorptionsstörung?).

Da *Salkowski*[3]) auf die leichtere Fällbarkeit des desoxycholsauren Kalks gegenüber dem cholsauren hinweist, so sei ausdrücklich bemerkt, daß die gelieferten Gallen stets absolut klar sezerniert wurden. Ich beobachtete ferner, daß desoxycholsaures Natron in Konzentrationen von 1—2,5% zu Galle hinzugefügt niemals eine Spur Trübung oder Ausfällung hervorgerufen hat. Selbst gleiche Volumina Tiergalle und 2,5% desoxylcholsaures Natrium bleiben 12 Stunden lang klar. Der Calciumgehalt der Galle ist sehr gering. Der größte Teil der Gallenasche ist Kochsalz[4]). Um aber ganz sicher zu gehen und zu erfahren, ob desoxycholsaures Natron in der Kalkausscheidung der Galle eine Änderung hervorruft, habe ich einen quantitativen Versuch mit Calciumbestimmung in der Galle nach Zufuhr von desoxycholsaurem Natron durchgeführt. Waren in der Norm 1,5 mg Ca in 10 ccm Galle (Bestimmung mit $^n/_{20}$ Kaliumpermanganat), so fand ich in der absolut klaren Versuchsgalle 1,2 resp. 1,7 mg Ca pro $^1/_2$ Stunde, Werte, die im wesentlichen mit der Normalzahl übereinstimmen. Da es sich aber vielleicht bei der Anregung zur Gallensteinbildung weniger um die Menge, als um die Form der Ausscheidung des Kalkes handelt, mache ich darauf aufmerksam, daß selbst ausgefällter desoxycholsaurer Kalk in physiologischer Kochsalzlösung und Galle vollständig löslich ist. Kaninchengalle mit $^1/_2$ ccm desoxycholsaurem Natrium (2,5%) und 2 Tropfen 14proz. Chlorcalciumlösung (auf wasserfreies $CaCl_2$ berechnet) versetzt, bleibt

*) Bemerkung bei der Korrektur: Während des Druckes obiger Mitteilung erschien in der Biochem. Zeitschr. **130**, 566, eine Arbeit von *Ernst Neubauer* (Wien): Beiträge zur Kenntnis der Gallensäuren. II., in der ebenfalls über die stark cholagoge Wirkung der Desoxycholsäure berichtet wird.



stundenlang vollkommen klar, erst weiterer Zusatz bedingt Trübung, genau so wie bei normaler Galle.

Ich habe ferner zur Orientierung in dieser Frage zwei jungen Hunden von gleichem Gewicht innerhalb 16 Tagen die Kolossaldosis von je 4 g Cholsäure resp. Desoxycholsäure in der Nahrung als Natronsalz zu täglich 0,25 gereicht; bei der Sektion der Tiere, die kräftig an Gewicht zugenommen, erwiesen sich beide Gallen als absolut klar, die Gallenblasenwände samtartig weich, glatt in der Oberfläche, nirgends eine Spur pathologischer Veränderung. Auch das mikroskopische Bild der Organe war normal. *Hofmeister*[5]) hat darauf hingewiesen, daß die Kalkausscheidung in kolloiden Medien ganz anders verläuft, resp. ausbleibt als in wäßriger Lösung, was ebenfalls eine Ausscheidung von desoxycholsaurem Kalk in der Galle höchst unwahrscheinlich macht: die theoretischen Bedenken *Salkowskis* sind also in praktischer Richtung hinfällig.

Kombinierte man mit Rücksicht auf Angaben von *Heinz*[6]) die Desoxycholsäure mit Menthol, indem man eine Verbindung der Desoxycholsäure mit Ol. menthae injiziert, so ergab der Halbstundenversuch nur eine Steigerung um 108%, einen Wert, wie er auch bei reinem desoxycholsauren Natron beobachtet wird. Irgendein Einfluß des Menthols konnte bei einem quantitativen Versuch mit demselben allein nicht festgestellt werden. Hierfür folgende Zahlen als Beleg: Normale Sekretion 6,6 ccm in $^1/_2$ Stunde. Dann intravenöse Injektion von 30 ccm einer mit Menthol gesättigten Kochsalzlösung. Gallenmengen in je $^1/_2$ Std. 5,9 ccm, 4,8 ccm und 5,8 ccm. Auch intravenöse Injektion von 0,23 g Mentholglykuronsauren Natrons (dargestellt nach *Neuberg*) hatte keine gallentreibende Wirkung: normal 4,4, nach der Injektion je 3,3 ccm durch zwei halbe Stunden.

Selbst energische Atropinisierung hat auf die Wirkung der Desoxycholsäure keinen Einfluß, z. B.: normal 2,7 ccm Galle, während und nach der Injektion von *40 mg* Atropin + 0,4 desoxycholsaurem Natron halbstündige Gallenmengen von 8,7, 9,4, 8,6 ccm Galle.

II.

Die unter den eingeschlagenen Bedingungen energische cholagoge Wirkung der Cholsäure und Desoxycholsäure habe ich nun als Basis zur Prüfung der Beeinflußbarkeit der Leber durch eine Reihe von Substanzen gewählt, denen man eine Beziehung zur Leber zugeschrieben hat, wie Alkohol, Jodnatrium, Salvarsan.

Versuch: Kaninchen, 2,700 kg. 8h 35′ Lösung von 10,0 Äthylalkohol in 100,0 H_2O per os. Nach etwa einer Stunde schwankt das Tier beim Laufen. Operation. 9h 45′ bis 10h 15′ Gallensekretion 9,3 ccm. Injektion von 0,15 cholsaurem Natron in 30,0 dest. Wasser. Gallenmengen in den nächsten halben Stunden 11,75 und 6,3 ccm ist pro Stunde gleich 18,05 ccm gegenüber 18,6 ccm der Norm. Somit *Ausfall* der Cholsäurewirkung. Wenn auch gegen den Versuch ein-



gewendet werden kann, daß die Ausgangszahl von 9,3 eine relativ hohe ist, so daß sich eine Steigerung nur schwer äußern konnte, so ist es doch auffällig, daß die nach derselben Cholatmenge einmal an einem andern Tier erhobene Steigerung von 125 %, hier für die erste halbe Stunde nur eine solche von 24 % ergibt. Immerhin liegt hier die Möglichkeit einer *Hemmung* spezifischer Reize durch Lebernarkose infolge Alkoholwirkung und eine weiter zu verfolgende Beobachtung vor.

Ausgehend von *Sgalitzers* [7]) Beobachtungen über die Leberschädigung durch Jodnatrium, habe ich Tieren zunächst Jodnatrium und dann Gallensäuren gereicht, um in einer eventuellen Änderung der Gallensekretion einen Indicator für Funktionsstörungen der Leber zu finden. Wieder sei ein Versuch ausführlicher, die übrigen gekürzt angeführt.

Kaninchen 2,800 kg, Galle normal in 1/2 Std. 4,1 ccm spez. Gewicht 1,0112 Dann 0,15 cholsaures Natron + 0,3 Jodnatrium ($NaJ + 2 H_2O$) in 30 ccm dest. Wasser. Gallensekretion der nächsten halben Stunde 3,5 ccm, spez. Gewicht 1,0113, der folgenden halben Stunde 3,0 ccm, spez. Gew. 1,0121. Der ausgedrückte Harn stark jodhaltig, ebenso gibt die Galle starke Jodreaktion. Die cholagoge Wirkung ist somit ausgeblieben.

Tabelle III. Jodid-Gallensäure-Versuche.

Versuchs-Nr.	Gewicht des Tieres	Normal-Sekretion, 1/2 Std.	Injiziert intravenös	Sekretion erste 1/2 Std.	Sekretion zweite 1/2 Std.	Steigerung in %	Bemerkungen
16	2300	3,6	Chols Na 0,15 + Jodnatrium 0,3 in Wasser	3,2	5	- 13	in einer Stunde
17	1900	3,8	Chols. Na + Jodnatrium 0,3 in 0,9 NaCl	13,5	7,2	+ 172	in einer Stunde
18	2100	4.1	Chols. Na 0,15 + Jodnatrium 0,3 in NaCl	8,3	4,9	+ 102	in einer 1/2 Std.
19	2800	0,5	Chols. Na 0,15 + Jodnatrium 0,3 in Wasser	0		0	
20	2300	7	0,15 Chols. Na + 0,3 Jodnatrium in Wass.	9,9	4,9		in einer Stunde 14,8 statt 14 einer Normalstd.
21	2300	7,2	Zuerst 0,3 Jodnatrium, nach 3′ Chols. Natrium 0,15 i. destill. Wass.	10,5	2,8		in einer Stunde 13,3 statt 14,4
22	2100	2	Zuerst 0,3 NaCl, dann 0,15 Chols. Na in dest. Wasser	6,9	2,6	+ 147	in einer Stunde 9,5 ccm statt 4 einer Normalstd.

Die vorstehenden Versuche beweisen, daß unter bestimmten Bedingungen die cholagoge Wirkung der Cholsäure durch gleichzeitig



oder vorher gereichtes Jodnatrium gemindert bis aufgehoben werden kann. Wird jedoch die Lösung des Jodids in Kochsalzlösung und nicht in destilliertem Wasser injiziert, so tritt die Wirkung der Cholsäure unverändert ein. Es hindert demnach das Kochsalz den Übertritt von Jodalkali in die Leberzelle, homolog wie es den Übertritt von Brom in die Gehirnzellen erschwert bis aufhebt. Ferner ist durch Jodkaliversuche eine Prüfung der verschiedenen Gallensäuren auf die Stärke ihrer Reizwirkung für die Leber ermöglicht: die Cholsäurewirkung konnte durch Jodide gehemmt werden, nicht aber die der Desoxycholsäure und der Apocholsäure.

Durch praktisch-klinische Gesichtspunkte angeregt, habe ich das Verfahren der Gallensäureinjektion benützt, um mich über die vielfach diskutierte Frage der Leberschädigung durch Salvarsanpräparate zu orientieren. Ich habe den Versuchstieren zunächst 1 mal, dann wiederholt Neosalvarsan zu 0,15 sowohl unzersetzt als auch in zersetzter Form gereicht und dann 0,15 Cholsäure in 30 ccm destilliertem Wasser gegeben. Die beobachteten Gallenzunahmen von 84 % und 191 % beweisen, daß die Kaninchenleber im Gegensatz zur syphilitischen Menschenleber durch Neosalvarsan nicht getroffen wird.

Die mit der Injektion von gallensauren Salzen gegebene *Funktionsprüfung der Leber* wird sich auch in anderen Fällen mit Erfolg anwenden lassen.

III. Weitere Cholsäuren.

Die durch Abspalten von Wasser aus Cholsäure entstehende *Apocholsäure* $= C_{24}H_{38}O_4$ hat ebenfalls eine kräftige cholagoge Wirkung (siehe Tabelle IV). Eine als Campher-Apocholsäure bezeichnete nach dem Choleinsäureprinzip gewonnene Lösung von Campher in Apocholsäure brachte keinen prinzipiellen Fortschritt in bezug auf cholagoge Wirkung, indem eine Steigerung von 83 % (von 4,5 ccm auf 9,9 ccm in $^1/_2$ Std.) nach Injektion von 20 ccm einer nahezu 3 proz. Lösung beobachtet wurde. Die Apocholsäure hat aber eine Eigenschaft, die es gestattet, noch folgende Frage mit ihr anzugehen. Es wäre möglich, daß die intravenös gereichte Apocholsäure oder Desoxycholsäure bei ihrem Kreisen durch den Körper in irgendeiner Form verändert, z. B. oxydiert oder dehydriert und dadurch in ihren grundlegenden Eigenschaften verändert würden. Schon daß die Desoxycholsäure deutlich stärker wirkt als die Cholsäure, macht es unwahrscheinlich, daß sie im Körper oxydiert würde. Von der Apocholsäure sah ich folgendes: frisches Kaninchenblut in 10 proz. Aufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung bleibt mit cholsaurem Natron (0,2 in 5 proz. Lösung) versetzt durch eine Stunde fast unverändert, wird nicht sichtbar lackig. Hingegen wird eine Mischung von Blut, Kochsalzlösung und 0,1 5 proz. Natriumapocholat in wenigen Minuten



lackfarben. Wurde nun die Galle obigen Campherapocholatversuches mit Kaninchenblut versetzt, so wurde 1 ccm dieser Galle + 5,5 ccm Normalblutaufschwemmung sofort lackfarben, während normale Galle mit demselben Blut, durch 10 Minuten beobachtet, unverändert blieb: Die Apocholsäure ist somit als solche, unverändert durch die Galle ausgeschieden worden.

Tabelle IV. Weitere Gallensäuren.

Versuchs-Nr.	Gewicht des Tieres	Normal-Sekretion 1/2 Std.	Substanz	Erste 1/2 Std.	Zweite 1/2 Std.	Bemerkungen
23	1300	5,3	Dehydrochols. Na 0,5/50	9,4	10,7	+ 89% pro Std.
24	2700	8	dgl.	21	13,5	+ 162% pro 1/2 Std
25	2000	3	Apochols. 0,45	4,5	3,4	+ 31% pro Std.
26	2300	2,6	Apochols. 0,18/30	7	5,7	+ 169% pro 1/2 Std.
27	1900	5,4	Campho-apochols. 0,6	9,9	8,6	+ 83% pro 1/2 Std.
28	2100	4,1	Bilians. Na 0,15/30	4,6	4,6	wirkt nicht
29	1900	3,6	Dioxycholens. 0,15	14,1	5,6	264% pro 1/2 Std.

Eine Reihe von homologen Versuchen mit weiteren Substanzen verlief negativ, und zwar nach intravenöser Injektion von

Glykohyocholsaurem Natrium (0,15/30),
Hyocholsaurem Natrium (0,15),
Ölsaurem Natron (0,4/40),
Natrium sulfat. 0,990,
Natrium salicylicum,
Rheumextrakt (2/50),
Isocyanallyl (wegen der Radieschenkur angestellt),
Isocyanallyl-cholsaurem Natrium.

IV.

Die nächstbedeutsame Funktion der Galle ist die Förderung der *Fettverdauung*, möge sie in einer Beschleunigung der Emulgierung des Fettes oder Aktivierung eines Profermentes des Steapsins (*Abderhalden*) oder Steigerung der Durchgängigkeit der Darmepithelien für Fette beruhen.

Ich verfolgte nun den Einfluß einer Anzahl obiger Gallensäuren auf den Umfang der Fettresorption mit folgender Versuchsanordnung: da mir ein Gallenfistelhund nicht zur Verfügung stand, so nahm ich zu jedem Versuch zwei Kaninchen von nahezu gleichem Gewicht, durchschnittlich 2 Kilo-Tiere, gleicher Ernährungsart, ligierte in Urethannarkose nach 16—20stündigem Fasten den Ductus choledochus, schloß die Bauchwand und führte anschließend eine Emulsion aus Gummi, 2,0 Sesamöl und 0,5 des betreffenden gallensauren Salzes



in gleichem Volumen durch Schlundsonde ein. Nach 24 Stunden wurden die Tiere getötet, der gesamte Magen-Darminhalt ausgespült, in großen Schalen am Wasserbad zur Trockne eingedampft und sodann die gesamten Massen mit Äther bis zur Erschöpfung extrahiert. Wenn man die auf 50 oder 100 ccm durch Destillation eingeengten, dunkelgrünen Extrakte nun mit Blutkohle versetzt und filtriert, so erhält man fast farblose ätherische Lösungen, deren Rückstand zur Gewichtskonstanz getrocknet, gewogen wurde. Ich habe mich durch Kontrollbestimmungen von ätherischen Fettlösungen überzeugt, daß dieses Verfahren quantitativ brauchbar ist. In jenen Fällen, wo die Gallensäure die Resorption des Fettes gefördert hat, muß man beim Versuchstier einen geringeren Rückstand finden als beim Kontrolltier. Ich bin mir wohl bewußt, daß die gewonnenen Zahlen keine absoluten, sondern nur orientierende Werte geben, da sie voraussetzen, daß zwei verschiedene, aber gleichschwere Tiere nach Unterbindung des Ductus choledochus eine gleiche normale Fettextraktzahl liefern. Ich stelle die in dieser Versuchsreihe erhaltenen Werte wieder in einer Tabelle zusammen.

Tabelle V. Fettresorption aus dem Darm nach 0,5 gallensaurem Natrium.

Versuchs-Nr.	Kontrolltier, Ätherextrakt	Gallensaures Natrium, Ätherextrakt in g		Bemerkungen
30	2,78	Chols. Na 1,56	− 1,22	fördert die Fettresorption
31	2,40	Desoxychols. 0,7	− 1,7	fördert
32	2,03	Apochols. 2,024		indifferent
33	1,59	Apochols. 1,97	+ 0,4	hemmt die Fettresorption
34	1,48	Bilians. 1,66*)	+ 0,18	dgl.
35	1,39	Hyochols. Na 2,24	+ 0,85	dgl.
36	2,00	Dioxycholens. 2,24**)	+ 0,18	dgl.
37	2,00	Dioxycholadiens. 2,88***)	+ 0,88	dgl.

Ohne auf die absoluten Werte ein besonderes Gewicht zu legen, zeigt diese Zusammenstellung, daß gerade die physiologischen Gallensäuren, wie die Cholsäure, Desoxycholsäure ein deutliches, die Fettresorption steigerndes Vermögen haben, die künstlich erhaltenen Derivaten abgeht.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Wieland, Heinrich:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **119**, 95. 1922. — [2]) *Wieland, Hermann:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **86**. — [3]) *Salkowski:* Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 27. — [4]) *Brand:* Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **90**, 491. 1902. — [5]) *Hofmeister, Fz.:* Ergebn. d. Physiol. **9**, 434. — [6]) *Heinz:* Therap. Monatsh. 1920, 356, und Münch. med. Wochenschr. 1921, 625. — [7]) *Sgalitzer:* Arch. internat. de pharmacodynamie **18**, 285. 1908.

*) Biliansäure = $C_{24}H_{34}O_4$.
**) Dioxycholensäure = $C_{24}H_{38}O_4$.
***) Dioxycholadiensäure = $C_{24}H_{36}O_4$.

Ein Beitrag zur Erklärung der Pathogenie der Myelitiden nach Schutzimpfung gegen Lyssa.

Von

Dr. G. P. Alivisatos.

(Aus dem Bakteriologischen und Antirabischen Institut in Nisch [Ingoslavien].)

(*Eingegangen am 24. August 1922.*)

Eine nur sehr seltene, aber sonst schwere und oft lebensgefährliche Komplikation der Schutzimpfung gegen Lyssa bilden die, besonders während, manchmal aber auch nach der Behandlung auftretenden Lähmungen und Myelitiden.

Soweit wir die diesbezügliche Literatur übersehen konnten, reichen die ersten festgestellten Beobachtungen bis in das Jahr 1888 zurück und zwar wurden sie gleich während der ersten Anwendungen der Pasteurschen Schutzimpfungen im großen Maßstabe gemacht. Von da an sind in der Literatur oftmals neue Beobachtungen veröffentlicht, aber die genaue Zahl der bis jetzt vorgekommenen Fälle ist sehr schwer festzustellen, erstens weil viele davon vielleicht nicht zur Publikation gekommen sind, zweitens weil viele verkannt oder nicht in ätiologischen Zusammenhang mit der Behandlung gebracht wurden (besonders Nervenlähmungen). Auch ihre Häufigkeit im Vergleich zur absoluten Zahl der Behandelten ist schwer zu bestimmen, aus den gleichen Gründen und weil oftmals vereinzelte Fälle zur Veröffentlichung kamen ohne Bezug auf die Zahl der in demselben Jahre Behandelten.

Remlinger, welcher als erster eine eingehende Statistik über solche Lähmungen veröffentlicht hat, führt bis zum Jahre 1905 30 Lähmungen für eine Gesamtzahl von 59 317 Behandelten an, außerdem 11 in sechs anderen Instituten vorgekommene Lähmungen ohne weitere statistische Angaben. *Simon* erwähnt in seinem, im Jahre 1913 erschienenen Aufsatz 100 Lähmungen für eine Gesamtzahl von 211 774 Behandelten. Somit wäre die Häufigkeit dieser Lähmungen ungefähr 0,48‰. Die Zahl erscheint klein, fast unbedeutend zu sein, nachdem sie sogar unter der des Chloroformtodesniveaus steht, ein Vergleich, der mit Vorliebe bis jetzt gezogen wurde. Dabei führen nur 15% dieser Lähmungen zum Tode, so daß, um bei dem

Vergleiche zu bleiben, eine prophylaktische Behandlung gegen Lyssa bei weitem nicht so gefährlich ist wie eine Chloroformanästhesie. Die Sache liegt aber nicht ganz so, denn oftmals unterzieht man sich auch bei Bissen von ganz gesunden Tieren, lediglich aus Vorsicht, der Schutzbehandlung, wobei es schon einige Male vorgekommen ist, daß so Behandelte, obwohl das Tier ganz gesund geblieben war, ihrerseits von Lähmungen während der Behandlung befallen wurden und sogar starben. Dieser Umstand wiegt schon schwerer, denn es muß als eine Schattenseite der Pasteurschen Schutzimpfung gelten, daß diese bisher vielfach als harmlos angesehene Behandlung in Fällen belangloser Bisse, in denen sie hauptsächilch zur Beruhigung überängstlicher Gemüter angewendet wurde, imstande war, derartige üble Folgen nach sich zu ziehen. Außerdem scheint es, als ob diese Lähmungen häufiger in gewissen Instituten vorkämen, obwohl überall das Prinzip herrscht, daß der von einem unbekannten und verschwundenen Hunde Gebissene der Behandlung unterzogen werden muß. Somit können des öftern ganz harmlose Bisse sehr schlechte Folgen haben, und ich finde die pedantische Genauigkeit sehr gerechtfertigt, mit welcher in einigen Instituten nach allen Einzelheiten des Unfalls und nach dem bisherigen Gesundheitszustand des Tieres sowie nach den übrigen Umständen geforscht wird, ob und wie weit die Hundswut in dem betreffenden Orte verbreitet ist, damit, wenn irgend möglich, die Gebissenen von der Behandlung befreit werden können.

Zuletzt soll eine Behandlung, sei sie prophylaktisch, therapeutisch oder gemischt, ganz ungefährlich sein, und dieses allgemein gültige Postulat hat dazu geführt, daß fast überall, wo diese Lähmungen vorgekommen sind, sie vom klinischen und ätiologischen Standpunkt eingehend untersucht wurden, damit man ihr Wesen erkennen und womöglich Vorbeugungsmittel finden könnte.

Was nun die *Pathogenese dieser Lähmungen* anbelangt, sind *drei Hypothesen* aufgestellt worden, die man experimentell zu stützen versucht hat.

Babès war der erste, der ein *Wuttoxin* als Ursache dieser Lähmungen angesehen hat. Daß ein Wuttoxin existiert, scheint heute, besonders nach den Studien des genannten Autors und den Arbeiten von *Blassi* und *Russo-Tavali*, *Marie* u. a. festzustehen. Vieles spricht für diese Theorie, aber es kann nicht näher auf dieselbe eingegangen werden, denn der Zweck dieses experimentellen Beitrages ist vorläufig nur der, der einen dieser drei Theorien durch das Experiment die Basis zu nehmen.

Es sei nur gesagt, daß, nach eigener Erfahrung bei sehr großem Material und bei Anwendung von verschiedenen Methoden, die Art der Behandlung und besonders die Qualität des verwendeten Virus





fixe — dessen Begriff noch zu unbestimmt und dessen Eigenschaften noch immer zu wenig erforscht sind — für das Vorkommen der Lähmungen besonders in Frage kommen. Der experimentelle Beweis für diese Behauptung kann erst in einer späteren Abhandlung erbracht werden.

Eine zweite Theorie, die von verschiedenen Autoren (*Laveran*, *Chantemesse*, *Daddi*, *de Giovanni*), aber besonders von *J. Koch* durch reiche Beobachtungen und Versuche verteidigt wird, ist diejenige der *abortiven Tollwut*, der *atypischen Lyssa humana*. Daß eine typische Lyssa mit Lähmungen beginnen kann, habe ich auch beobachten können, auch daß Lähmungen nachträglich durch Tollwutausbruch kompliziert werden können, ist leicht verständlich, daß die Nervensubstanz gebissener Menschen eine Zeitlang infektiös sein kann und die Wut zu übertragen vermag, ohne daß sich diese bei Lebzeiten durch irgendein klinisches Symptom bemerkbar machen mußte, hat schon *Paltauf*[19]) beobachtet und experimentell nachgewiesen, endlich ist es auch möglich und manchmal konstatiert worden, daß die Tollwut einen ganz atypischen Verlauf zeigen kann. Das aber alle derartigen Lähmungen eine atypische, abortive Wut sind, kann als ausgeschlossen gelten, erstens weil trotz genauer mikroskopischer Untersuchungen die Nervensubstanz der zur Sektion gekommenen Fälle in der überwiegenden Zahl keine Negrischen Körperchen enthält und andrerseits selten sich als fähig erweist, die Wut zu übertragen, zuletzt aber, weil diese Lähmungen der Mehrzahl nach in eine Zeit fallen, wo der Wutausbruch der kurzen Inkubation wegen als ausgeschlossen gelten kann, besonders wenn die Bisse minimal sind und sich an Stellen befinden, die vom Z. N. S. weit entfernt sind. Aber auch diese Frage soll in einer anderen Abhandlung eingehend besprochen werden, zusammen mit der vorigen, und somit treten wir an die letzte Hypothese heran, welche die jüngste, aber auch am meisten verteidigte zu sein scheint.

Fast zu gleicher Zeit (1908) haben *Müller*[17]) und *Marinesco*[16]) die Aufmerksamkeit auf die bei der Schutzimpfung einverleibte Nervensubstanz gelenkt. Der erstere meinte gelegentlich der Beobachtung einer solchen Lähmung bei einem Veterinär am 15. Tage nach dem Bisse und am 12. nach Beginn der Behandlung, daß die Menge der einverleibten fremden Nervensubstanz bei weitem nicht vernachlässigt werden darf und daß diese toxisch wirken kann. Desgleichen betont *Marinesco* bei der Diskussion eines Falles von Lähmung nach Schutzimpfung gegen Lyssa, welcher von *Babès* und *Minorescu* mitgeteilt war, die Möglichkeit eines cytotoxischen Einflusses der bei der Schutzimpfung einverleibten Nervensubstanz von Kaninchen auf das Zentralnervensystem des behandelten Menschen.

Die Arbeiten von *Abderhalden* und die durch sie gegebene Möglichkeit, die Abwehrfermente in vitro zu demonstrieren, hat dazu geführt, daß *Babès* und *Pitulesku*[4]) im Jahre 1914 das Serum von gegen Lyssa prophylaktisch geimpften Individuen auf gegen Kaninchennervensubstanz gerichtete Abwehrfermente prüften und solche auch wirklich nachweisen konnten. *Rochaix* und *Durand*[23]) haben gleichfalls solche Abwehrfermente im Serum des Patienten gelegentlich einer Lähmung, und zwar in großen Mengen, nicht nur gegen Hunds- und Kaninchennervensubstanz, sondern besonders gegen solche vom Menschen stammende, nachweisen können. Auf diese und ähnliche Tatsachen sich stützend, neigen die letztgenannten Autoren zu der Ansicht, daß es sich bei diesen Lähmungen um *Effekte der einverleibten Nervensubstanz* handelt, welche durch die ihretwegen hervorgerufenen *Abwehrfermente* das zentrale Nervensystem des Behandelten schädigt.

Auch *Joanovic*[10]) spricht sich für die Meinung aus, daß die einverleibte Nervensubstanz die Ursache der Lähmungen sei und zwar auf Grund von Experimenten, die ein anderes, aber analoges Gebiet betreffen.

Courmont und *Rochaix*[7]) vertreten nochmals diese Meinung gelegentlich der Publikation einer zusammenfassenden Statistik über die 20jährige Arbeit der Antirabischen Abteilung des Bakteriologischen Instituts in Lyon.

Die außerordentlich schweren Verhältnisse, unter welchen die Gebissenen in Serbien gewöhnlich infiziert werden — über die eine kurzgefasste Übersicht in der Deutsch. Med. Wochenschr.[27]) erschienen ist — haben mich dazu geführt, eine Methode der Schutzimpfung auszuarbeiten, bei welcher von Beginn der Behandlung an große Mengen von durch Äther abgeschwächtem V. f. einverleibt werden. Dabei werden selbstverständlich hohe Dosen von Kaninchennervensubstanz eingeführt, da ja bis jetzt das Virus bekanntlich nicht rein hergestellt werden konnte.

Obwohl nun diese Methode, bevor sie auf den Menschen übertragen worden ist, genügend auf ihre Unschädlichkeit im Tierexperimente erprobt wurde und obwohl sie danach bei einer großen Zahl nicht gerade in den besten Verhältnissen Lebender und schwer Gebissener ohne jeden Schaden angewendet wurde, würde sie als ziemlich angreifbar in diesem Punkte erscheinen, wenn nicht gleichzeitig ein direkter Beweis für die Unschädlichkeit der einverleibten Nervensubstanz von mir erbracht worden wäre.

Die weitere Entwicklung einer Methode, die besonders dahin zielt, ohne viel Zeitverlust und in einigen Seancen solche Personen zu immunisieren, die von nur minimal wutverdächtigen Tieren ge-



bissen wurden, hätte gewiß eine starke Hemmung erfahren wegen des Bedenkens, daß im Anwendungsfalle derselben durch die hohen Nervensubstanzdosen ab und zu einmal mehr geschadet als genützt werden könnte. — Nebenbei bemerkt, wurde dieses rasche Immunisierungsverfahren hier bei uns schon mehrmals mit Erfolg angewendet.

Außerdem schien es mir notwendig, diese Methode als nicht schädlich darzustellen auch in bezug auf die in größeren Dosen mit einverleibte Nervensubstanz und zwar besonders mit Rücksicht darauf, daß die bezügliche Hypothese von namhaften Autoritäten aufgestellt wurde und noch immer verteidigt wird.

Somit habe ich mir *folgende Fragen* gestellt und ihre Beantwortung auf experimentellem Wege versucht.

1. Können größere Mengen von arteigener oder artfremder, nativer oder mit Äther behandelter Nervensubstanz (letzteres um unserer Behandlung vollkommen analoge Verhältnisse zu schaffen) subcutan einverleibt jemals zu klinisch bemerkbaren Schädigungen führen? Das Serum der so behandelten Tiere weist immer Abwehrfermente auf, sind nun diese aber nur gegen die eingespritzte Nervensubstanz gerichtet oder auch gegen andere Arten von Nervensubstanz?

2. Kann das so gewonnene abwehrfermenthaltige Serum von behandelten Tieren, anderen unbehandelten Tieren intralumbal injiziert, zu einer klinisch bemerkbaren Schädigung führen und kann man in vitro im Serum der nach letzterer Art behandelten Tiere (der mit Serum intralumbal injizierten) Abwehrfermente nachweisen? Es ist nämlich denkbar, daß, abgesehen von klinischen Erscheinungen, bei der Wirkung eines gegen die Nervensubstanz abwehrfermenthaltigen Serums direkt auf dieselbe eine Schädigung dieser Substanz stattfände (Abbau), wobei sie als parenteral einverleibtes (resorbiertes) Eiweiß zur Abwehrfermentbildung führen könnte, was in vitro durch die Abderhaldensche Reaktion ersichtlich gemacht werden könnte. Es wäre um so eher denkbar, als Serum, intralumbal eingespritzt, sehr langsam resorbiert wird und somit genug Zeit hat, seine schädigende Wirkung zu entfalten. Auf diesen letzten Punkt, der Fahndung nach diesen Abwehrfermenten, meinte ich besonderen Wert legen zu müssen, da man schon weiß, daß der Abbau von Nervensubstanz, besonders bei Tieren, sich klinisch unter Umständen kaum bemerkbar macht und das Ausbleiben der Myelitiden nicht genügt, um die Unschädlichkeit der einverleibten Substanz zu beweisen. Nun war ein noch schwereres Problem zur Lösung zu bringen. Abgesehen davon, daß die Resultate von Tierexperimenten, welche die Wirkung von Abwehrfermenten auf die Nervensubstanz beweisen sollen, gar nicht geeignet sind, ohne weiteres auf den Menschen übertragen zu werden, dessen hoch entwickeltes Nerven-



system ganz andere Empfindlichkeit besitzt, sind diese Myelitiden und Lähmungen sehr selten, und zwar, wie schon gesagt, wurde ein Fall für 2000 Behandelte errechnet. Da es nun unmöglich ist, über ein so ungeheueres Tiermaterial zu verfügen und in so großem Maßstabe zu experimentieren, um die erste Frage bejahend oder verneinend beantworten zu können, habe ich die Dosen der einverleibten Nervensubstanz in relativ so hohem Maße gesteigert, daß eine Schädigung, wenn sie vorkommen sollte, auch bei einem beschränkten Tiermaterial hätte eintreten müssen.

Es wurde also folgendermaßen vorgegangen: Einer ersten Serie von Tieren, zusammengesetzt aus Schafen, Kaninchen und Meerschweinchen wurde Kaninchennervensubstanz in hohen Dosen subcutan injiziert, einer zweiten Serie aus denselben Tieren bestehend, Schafnervensubstanz. Nachdem im Serum aller dieser Tiere Abwehrfermente gegen Schaf-, Kaninchen- und Meerschweinchennervensubstanz in höherem Maße gefunden wurden, sind bestimmte Dosen solchen abwehrfermenthaltigen Serums anderen gesunden Tieren intralumbal eingespritzt worden, und zwar so: von Schafen an Schafe und Kaninchen, von Kaninchen an Kaninchen, von Meerschweinchen an Kaninchen, wonach die Sera aller so behandelten Tiere auf Abwehrfermente gegen Nervensubstanzsubstrate untersucht und negativ befunden wurden.

Die Durchführung der Experimente gestaltete sich folgendermaßen*):

Datum	Art der behandelten Tiere und Gewicht	Kaninchennervensubstanz. Emulsion 1:20 in Kochsalzlösung	Kaninchennervensubst. 72 Std. in Äther eingetaucht. Emuls. wie vorher
12. V. 1921	Schaf Nr. 77 29 kg	7 g	
16. V. 1921	„ „ 78 28,5 kg	7 g	
20. V. 1921	„ „ 79 31,2 kg	7 g	
24. V. 1921		4 g	
15. V. 1921	Schaf Nr. 81 27,3 kg		7 g
19. V. 1921	„ „ 82 28,5 kg		7 g
23. V. 1921			7 g
27. V. 1921			4 g
8. VI. 1921	Kaninchen Nr. 20, 21, 22,	1,5 g	
12. VI. 1921	23, 24, 25 (2,8—3 kg)	1,5 g	
17. VI. 1921	Meerschweinchen Nr. 1, 2,	1 g	
21. VI. 1921	3, 4, 5, 6 (600—800 g)	1 g	

Wie man nun aus dieser Tabelle zu ersehen vermag, wurde den Tieren, auf Kilogramm Körpergewicht berechnet, 8—10mal mehr Nervensubstanz einverleibt, als man einem Erwachsenen bei der von mir vorgeschlagenen Methode Virus fixe einspritzt.

*) Aus Raumersparnis und weil sich die Experimente in gleichem Sinne wiederholen, sind nur einige Tabellen wiedergegeben.



Am 2. VI. wurde den Schafen der ersten Serie Blut entnommen und das hämoglobinfreie Serum auf Abwehrfermente gegen Kaninchen- und Schafsnervensubstanz untersucht. Es erübrigt sich zu sagen, daß die Substrate nach den *Abderhalden*schen Vorschriften mit Tetrachlorkohlenstoff im Soxhlet-Apparat extrahiert und jedesmal vor Anstellung der Experimente mit Ninhydrin geprüft wurden. Die Emulsion der so vorbereiteten Substrate wurde knapp vor der Untersuchung im Verhältnis 1 : 3 mit destilliertem Wasser bereitet und sofort mit dem zu untersuchenden Serum versetzt.

Die Resultate gestalteten sich folgendermaßen:

Art des Tieres und Nr.	Serum	Substrat Emulsion 1:3	Ninhydrinprobe im Dialysat nach 17–18 Std.
Schaf 77	a 1,5 g	Kaninchennervensubstanz 1 ccm	+ + + +
	b 1,5 g	Schafnervensubstanz 1 ccm	+ +
	c 1,5 g	—	θ
Schaf 78	a 1,5 g	Kaninchennervensubstanz 1 ccm	+ + +
	b 1,5 g	Schafnervensubstanz 1 ccm	+ + +
	c 1,5 g	—	θ
Schaf 79	a 1,5 g	Kaninchennervensubstanz 1 ccm	+ + +
	b 1,5 g	Schafnervensubstanz 1 ccm	+ +
	c 1,5 g	—	± ?
Schaf 80 Unbehandelt (als Kontrolle)	a 1,5 g	Kaninchennervensubstanz 1 ccm	θ
	b 1,5 g	Schafnervensubstanz 1 ccm	θ
	c 1,5 g	—	θ
	a —	Kaninchennervensubstanz 1 ccm	θ
	b —	Schafnervensubstanz 1 ccm	θ

Wie nun aus der Tabelle ersichtlich ist, sind Abwehrfermente im Sinne *Abderhaldens* schon am 9. Tag nach der letzten Einspritzung der Nervensubstanz im Serum der so behandelten Tiere in hohem Maße nachweisbar und zwar nicht nur gegen die injizierte artfremde Nervensubstanz, sondern auch fast in gleicher Höhe gegen die Substanz arteigener Tiere, obwohl diese in keiner Speziesbeziehung zum antigenspendenden Tiere stehen.

Am 6. VI. wurden die Sera der Tiere 81, 82 auf Abwehrfermente genau nach dem obigen Schema untersucht und ihr Gehalt an Fermenten gegen Kaninchen- und Schafsnervensubstanz in fast gleich hohem Maße konstatiert. Kleine Nuancen in der Blaufärbung der Ninhydrinreaktion waren nicht genügend, um auf einen Unterschied in der Menge der vorhandenen Abwehrfermente schließen zu lassen.

Nachdem abermals das Serum der Schafe Nr. 77 und 79 am 7. VI. auf Abwehrfermente gegen dieselben Substrate untersucht wurde, und jene des Schafes Nr. 81 am 11. VI. und konstatiert wurde, daß keine nennenswerten Differenzen in der Intensität der

Reaktionen festzustellen waren, wurde am 9. VI. den Schafen Nr. 77, 78, 79 und am 12. VI. den Schafen Nr. 81, 82 je 45 ccm Blut entnommen und das gewonnene Serum anderen, nicht behandelten Schafen und Kaninchen, intralumbal — wie auf untenstehender Tabelle — injiziert. (Bei Schafen nach Ablassen 10—15 ccm Zerebrospinalflüssigkeit.)

1. Serie.

10. VI.	15 ccm	Serum	vom	Schafe	Nr. 77	intralbl.	dem	Schafe	Nr. 84
10. VI.	20	„	„	„	„ 78	„	„	„	„ 85
10. VI.	20	„	„	„	„ 79	„	„	„	„ 86
als Kontr.	20	„	„	unbehand. Schafe	„ 80	„	„	„	„ 88
10. VI.	2	„	„	Schafe	„ 77	„	„	Kan.	„ 47
10. VI.	2	„	„	„	„ 78	„	„	„	„ 48
10. VI.	2	„	„	„	„ 79	„	„	„	„ 49
10. VI.	2	„	„	unbehand. Schafe	„ 80	„	„	„	„ 44

2. Serie.

13. VI.	20 ccm	gem. (10+10) Serum	vom	Schafe	81 u. 82	intralbl.	dem	Schafe	87
13. VI.	2 „	Serum	„	„	81	„	„	Kan.	41
13. VI.	2 „	„	„	„	82	„	„	„	42

Die Einstellung des Kontrolltieres unterblieb, da sie ja in der vorigen Serie ausgeführt wurde.

Alle Schafe und Kaninchen vertrugen die Injektion sehr gut, nur bei den Schafen machte sich eine geringe Freßunlust und Müdigkeit bemerkbar, welche aber nur einen Tag dauerten, wonach keine objektiven Symptome mehr wahrnehmbar wurden.

Am 18. VI. wurde mit der ersten Serie, am 22. VI. mit der zweiten Serie genau die gleiche Prozedur vorgenommen, mit dem Unterschied, daß jetzt den Schafen nur 10 ccm Serum von denselben Tieren stammend intralumbal injiziert wurde.

Nun wurde das Serum der Schafe Nr. 84, 85, 86 und 88 am 27. VI., 6. VII. und 6. VIII. (9., 18. und 50. Tag nach der Injektion), den Kaninchen Nr. 47, 48, 49, 44 am 28. VI., 9. VII. und 26. VII. (10., 21., 38. Tag nach der Injektion) auf Abwehrfermente gegen Schaf- und Kaninchennervensubstanz untersucht, jedoch mit negativem Resultat, während zwei Kontrollreaktionen mit Serum der Schafe 77 und 81 sich wieder in hohem Maße positiv zeigten. Dieselbe Erscheinung ließ sich noch weiterhin beobachten, man konnte nämlich keine Abwehrfermente gegen die obengenannten Substrate im Serum des Schafes 87 und der Kaninchen Nr. 41, 42 nachweisen, welche am 1. VII. und 15. VII. auf diese Eigenschaft hin untersucht wurden*).

*) Die intralumbal eingespritzten Serumdosen möchten vielleicht im Vergleiche zur gesamten Blutmenge zu klein erscheinen und somit eine eventuell fehlende Wirkung des abwehrfermenthaltigen Serums auf das Zentralnerven-



Außerdem wurden die Tiere wöchentlich gewogen, wobei es sich erwies, daß bis zu einem gewissen Grade alle an Gewicht zugenommen hatten (9 Monate Beobachtungszeit).

Das Serum der mit Kaninchennervensubstanz behandelten Kaninchen wurde am 23. VI. von den Tieren Nr. 20, 21, 22, 23 und am 25. VI. von den übrigen Tieren auf Abwehrfermente gegen Schafs- und Kaninchennervensubstanz untersucht. Als Kontrolle diente das Serum eines unbehandelten Kaninchens, welches eine negative Reaktion zeigte, während alle übrigen Seren starke positive Reaktionen erkennen ließen. Kleine Unterschiede in der Blaufärbung durch Ninhydrin waren vorhanden, demnach fielen die Reaktionen im großen ganzen etwas stärker mit Kaninchennervensubstanz aus als mit Schafsnervensubstanz, welche Unterschiede aber meiner Meinung nach nicht von Belang sind.

Nun wurde am 25. bzw. am 26. VI. allen Kaninchen und einem nicht vorbehandelten Tiere Blut entnommen und am 27. VI. nachmittags anderen Kaninchen wie folgt injiziert (nach Ablauf von ungefähr 1 ccm Cerebrospinalflüssigkeit):

vom	Tiere	Nr.	20	dem	Kaninchen	Nr.	30	je	3	ccm	Serum
"	"	"	21	"	"	"	31	"	3	"	"
"	"	"	22	"	"	"	32	"	3	"	"
"	"	"	23	"	"	"	33	"	3	"	"
"	"	"	24	"	"	"	34	"	3	"	"
"	"	"	25	"	"	"	35	"	3	"	"
vom unbehandelten (als Kontrolle)	"	"	26	"	"	"	36	"	3	"	"

Alle Tiere vertrugen die intralumbale Einspritzung sehr gut, bis auf das Kaninchen Nr. 33, bei welchem sofort nach der Injektion eine Lähmung der hinteren Extremitäten auftrat. Diese Lähmung, die sich sofort zeigte, sobald das Tier losgebunden und freigelassen wurde, ist als Folge einer Läsion des Rückenmarkes durch die Kanüle aufzufassen, da erstens die Lähmung während der Operationszeit eingetreten ist und zwar bei einem sehr unruhigen Tiere, bei welchem die Durchführung der intralumbalen Injektion mit großen Schwierigkeiten verknüpft war, und zweitens, weil eine ähnliche Lähmung bei einem Kontrolltiere eines späteren Experimentes unter den gleichen

system auf die geringe Menge der injizierten Dosen zurückgeführt werden. Demgegenüber möchte ich als sicher geltend annehmen, daß, nachdem bekannterweise die *Abderhalden*sche Schwangerschaftsreaktion schon am 8. Tage nach der Empfängnis positiv ausfällt, minimale Mengen von parenteral einverleibtem Eiweiß genügen, um zu einer in vitro nachweisbaren Abwehrfermentbildung zu führen Desgleichen könnten in diesem Falle — wenn ein noch so geringer Abbau von Nervensubstanz stattfände — Abwehrfermente in genügender Menge gebildet werden, um in vitro zur Wahrnehmung zu kommen.

Bedingungen bemerkbar wurde. (Kontrolltier mit Serum behandelt, welches von unbehandelten Kaninchen stammte.) Zehn und zwanzig Tage nach dieser intralumbalen Injektion, also am 7. VII. und am 17. VII. wurde allen Kaninchen Blut entnommen und das gewonnene Serum am 8. und 9. VII., 18. und 19. VII. auf Abwehrfermente gegen Kaninchennervensubstanz untersucht. Alle Serumproben gaben negative Resultate, außer jenen der Kaninchen Nr. 33 und 25; das Serum dieses letzteren Tieres, welchem homologe Nervensubstanz injiziert war, ist als Kontrolle des Substrates (Kaninchennervensubstanz) in diese Serie eingefügt. Was das Serum des Tieres Nr. 33 anbelangt, ergab dieses am 9. VII. mit Kaninchennervensubstanz versetzt ein schwach positives Resultat, dagegen zeigte dasselbe Serum, am 19. VII. untersucht, eine viel stärkere Reaktion und zwar auf Kaninchen und Schafsubstrat (auf letzteres etwas schwächer). Diese Erscheinung ist meiner Meinung nach leicht zu erklären, da ja bekanntermaßen bei einigen Erkrankungen des Zentralnervensystems sich im Serum des Patienten Abwehrfermente gegen Nervensubstanz bilden.

Somit scheint mir der Widerspruch in den Angaben von *Babès* und *Pitulescu* einerseits, *Rochaix* und *Durand* andererseits gelöst, indem die ersteren Autoren während der Lyssaschutzimpfung im Serum der Geimpften konstant Abwehrfermente gegen Nervensubstanz, und zwar gegen die von Kaninchen in hohem Maße, in geringerem gegen die von Menschen finden, *Rochaix* und *Durand* hingegen konstatieren, daß in einem Falle von Lähmung nach Schutzimpfung Abwehrfermente in hohem Maße gerade gegen menschliche Nervensubstanz, in schwächerem gegen die von Kaninchen und Hund vorhanden waren. Im ersteren Falle (*Babès, Pitulescu*) sind die Abwehrfermente als Folge der einverleibten Nervensubstanz entstanden, im zweiten Falle (*Rochaix* und *Durand*) außer aus demselben Grunde auch als Folge des parenteral einverleibten Nerveneiweißes, welches sich bei einer Lähmung abbaut. Ein ähnlicher Prozeß geht im Falle unseres Kaninchens 33 vor sich und die konstatierten Abwehrfermente im Serum wären als Ausdruck des Abbaues der Nervensubstanz aufzufassen. Das Tier ist am 26. Tage nach Eintritt der Lähmung gestorben. Die Sektion ergab Atrophie des Lendenmarkes und Erweichung der Substanz, welche die Einstichstelle und benachbarte Gebiete betraf und als Folge der traumatischen Myelitis aufzufassen ist.

Am 3. VII., also am 12. Tage nach der Injektion, wurden die Sera der behandelten Meerschweinchen auf Abwehrfermente gegen Kaninchen- und Meerschweinchennervensubstanz untersucht (als Kontrolle diente Serum eines nicht behandelten Meerschweinchens). Alle behandelten Tiere.

zeigten Abwehrfermente gegen beide Substrate, dieselben waren aber fast durchwegs gegen die erstere Nervensubstanz in stärkerem Maße nachweisbar als gegen die zweite. Da aber mangels geeigneter Kanülen die Technik der intralumbalen Injektion an Meerschweinchen nicht gelingen wollte, habe ich drei Kaninchen ein Serumgemisch von je zwei Meerschweinchen intralumbal zweimal (4. VII. und 7. VII.) in Dosen von je 2 ccm injiziert. Alle Tiere blieben ganz gesund (fast ein Jahr lange Beobachtung) und ihr Serum am 11. und 25. Tag nach der letzten Injektion auf Abwehrfermente gegen Kaninchennervensubstanz untersucht, ergab negative Reaktionen. [Kontrolle wie oben: Serum von Kaninchen, welchen das Serum von nicht behandelten Meerschweinchen intralumbal injiziert wurde (negative Reaktion). Außerdem das Serum von Meerschweinchen 4 (positive Reaktion).]

Zuletzt wurde im Dezember eine neue Versuchsreihe aufgestellt. Diese Reihe wurde fast genau so behandelt wie die vorige, was das Quantum (Dosen der einverleibten Nervensubstanz), die Zeit zwischen den einzelnen Injektionen und die Versuchsanordnung anbelangt, nur ist diesmal Schafsnervensubstanz anstatt der von Kaninchen gebraucht worden. Der Ablauf der Versuche sei hier — um Wiederholungen zu vermeiden — nur kurz gefaßt wiedergegeben:

Den Schafen Nr. 97, 98, 99 je 25 g native Schafsnervensubstanz (Emulsion 1 : 20) subcutan in die Bauchgegend injiziert, den Schafen 94, 95, 96 dasselbe Quantum Nervensubstanz, welches aber vorher 72 Stunden in Äther belassen war. (Nach Entnahme aus dem Äther Trocknen der gehackten Substanz unter der Glocke eine Stunde lang und Emulsionierung in physiologischer Kochsalzlösung 1 : 20 von dem ursprünglichen Gewicht berechnet.)

Den Kaninchen Nr. 50, 51, 52, 53, 54, 56 wurde zweimal je 1,50 g Schafsnervensubstanz subcutan in die Bauchgegend injiziert, den Meerschweinchen Nr. 10, 11, 12, 13, 14, 15 je 1 g an der gleichen Stelle.

Es folgte die Untersuchung auf Abwehrfermente, welche in allen Fällen positiv ausfiel (Schaf- und Kaninchennervensubstanz).

Serumproben von Schafen wurden anderen, nicht behandelten Schafen und Kaninchen in den oben erwähnten Dosen intralumbal injiziert und zwar wie folgt:

vom Schafe	97 (2 mal je 15 ccm)	dem Schafe	83	und dem	Kan.	58 (2 mal je 2 ccm)
„ „	98 u. 99 (gemischt)	„ „	89	„ „	„	59
„ „	96	„ „	90	„ „	„	60
„ „	94 u. 95	„ „	91	„ „	„	61 u. 62
v. unbehandelt. Schafe	93	„ „	92	„ „	„	63

Serumproben von allen diesen so behandelten Tieren wurden am 9. und 25. Tage nach der letzten Injektion auf Abwehrfermente gegen Schaf- und Kaninchennervensubstanz untersucht, sie gaben überall ein negatives Resultat. Alle Tiere sind bis heute noch ganz gesund, außer den Kaninchen Nr. 60 und 61, die ca. $4^1/_2$ Monate nach obiger Behandlung an Septicämie eingegangen sind.

Nachdem nun Serumproben der Kaninchen 50—56 und der Meerschweinchen 10—15 auf Abwehrfermente untersucht, positive Resultate für Schaf- und Kaninchen- und, etwas schwächer, für Meerschweinchennervensubstanz gegeben hatten, wurden von neuem die Sera der so behandelten Tiere anderen nicht behandelten injiziert und zwar so:

vom	Kaninchen 50 und 51	gemischt	dem Kaninchen	64	(2 mal je 2 ccm in Intervall von 3 Tagen)
„	„ 52 „ 53	„	„ „	65	dgl.
„	„ 54 „ 56	„	„ „	66	dgl.
„	Meerschw. 10, 11, 12	„	„ „	67	dgl.
„	„ 13, 14, 15	„	„ „	68	dgl.
„	nicht behandeltem Kanichen	„	„	69	dgl. (u. danach d. Kan. 19)
„	„ „ Meerschw.	„	„	70	(2 mal je 2 ccm in Intervall von 3 Tagen)

Das Kaninchen Nr. 69 bekam sofort nach der ersten Injektion Lähmung der hinteren Extremitäten, weshalb gleich an seine Stelle das Kaninchen Nr. 19 in Behandlung genommen wurde. Das gelähmte Kaninchen starb am 33. Tage nach der Injektion infolge der Lähmung; die Sektion ergab das gleiche Bild, wie es schon einmal beschrieben wurde. Das während seines Lebens entnommene Serum, am 9. und 19. Tag nach der eingetretenen Lähmung auf Abwehrfermente untersucht, gab beim erstenmal ein schwach positives, beim zweitenmal ein viel stärker positives Resultat, und zwar besonders mit Kaninchennervensubstanz (Kaninchen- und Schafsnervensubstanzsubstrat).

Serumproben der so behandelten Tiere zweimal (10., 28. Tag nach der letzten Injektion) auf Abwehrfermente gegen Schaf-, Kaninchen- und Meerschweinchennervensubstanz untersucht, gaben ein vollständig negatives Resultat. Im übrigen sind alle Tiere bis zum heutigen Tage ganz gesund.

Zuletzt sei erwähnt, daß Serumproben am 5. V. 1922 (das ist ein Jahr nach der Behandlung) den Schafen Nr. 77, 78, 81 und den Schafen 97, 94, 93 (also 6 Monate nach der Behandlung) entnommen und auf Abwehrfermente gegen Kaninchen- und Schafsnervensubstanz untersucht, folgende Resultate ergaben: die Sera 77, 81 schwache



aber noch deutliche Resultate, die Sera 78, 97 und 94 stark positive Resultate mit beiden Substraten. Serum 93 ergab ein vollständig negatives Resultat.

Zusammenfassung.

1. Arteigene oder artfremde native oder mit Äther behandelte Nervensubstanz Tieren subcutan injiziert, führt zu reichlicher Bildung von Abwehrfermenten im Sinne *Abderhaldens*; diese Fermente sind aber nicht streng spezifisch, sondern imstande, Nervensubstanzen von mehreren, nicht in verwandtschaftlicher Beziehung stehenden Tieren abzubauen. Allerdings wirken gewöhnlich diese Fermente stärker auf das der eingespritzten Substanz homologe Substrat.

2. Diese Abwehrfermente, obwohl — nach unserer Behandlungsart — in hohem Maße im Serum der Tiere vorhanden und nur sehr langsam verschwindend, haben niemals auf das Zentralnervensystem der so behandelten Tiere schädlich wirken können. Es blieben sogar andere normale Tiere, denen das von den behandelten Tieren gewonnene abwehrfermenthaltige Serum intralumbal injiziert wurde, in jeder Beziehung gesund und haben niemals in ihrem Serum irgendwelche Abwehrfermente aufgewiesen, die ja durch ihr Auftreten auf einen Abbau der durch das injizierte Serum geschädigten Zentralnervensubstanz hingewiesen hätten.

Aus allen diesen Ausführungen geht hervor, daß *die bei Schutzimpfung gegen Lyssa beobachteten Lähmungen nicht auf Effekte der mit eingespritzten Nervensubstanz aufgefaßt werden können.*

Literaturverzeichnis.

1. *Babès:* Über Wuttoxin, Leyden-Festschrift. 1902. — 2. Derselbe: Bemerkungen über atypische Wutfälle. Zeitschr. f. Hyg. 1911. — 3. Derselbe: La Rage. 1912. — 4. *Babès* et *Pitulescu:* Cpt. rend. soc. Biol. 71. 1914. — 5. *Bardon:* Paralysies consécutives au traitement antirabique. Thése de Lyon 1916. — 6. *Courmont* et *Lesieur:* Etudes cliniques sur la rage humaine. Journ. de Phys. et Pathol. génér. 1906, S. 1047. — 7. *Courmont* et *Rochaix:* Vingt années de fonctionnement du service de la rage à l'Institut Bacteriol. de Lyon. Annales de l'Institut Pasteur. 1921. — 8. *Daddi:* Riv. crit. di clin. mod. 1, S. 900. — 9. *De Giovanni:* Contribution à l'Étude des formes cliniques et du diagnostic de la rage humaine, suivie de recherches histologiques sur les lésions rabiques viscérales. Thése de Lyon. 1906. — 10. *Joanovic:* Wien. med. Wochenschr. 1920, Nr. 30. — 11. *Kafka:* Versuch über den Nachweis von Abwehrfermenten im Blutserum vornehmlich Geisteskranker durch das Dialysierverfahren Abderhaldens. I. Mitteil. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie 80. 1913. — 12. *Koch, J.:* Über die abortive Tollwut. Zeitschr. f. Hyg. 1909. — 13. Derselbe: Zur Kenntnis atypischer Wutfälle. Daselbst 14. 1910. — 14. Derselbe: Über die Entstehung akuter Paraplegie nach Lyssainfektion. Zentralbl. f. Bakteriol. 64. 1912. — 15. *Lubinski, H.:* Die Frage der atypischen Lyssa humana. Zentralbl. f. Bakteriol. 85. 1920. —



16. *Marinescu:* Cpt. rend. soc. Biol. Mai 1908. — 17. *Müller:* Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **34**. 1908. — 18. *Nedriadiloff* und *Ostrjanin:* Zentrbl. f. Bakteriol. **34**. 1906. — 19. *Paltauf, R.:* Wien. klin. Wochenschr. **32**. 1909. — 20. *Przibram* und *Pulay:* Zytotoxische und zytolytische Eigenschaften des Blutserums nach Injektion von Gehirnsubstanz. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **80**. 1916. — 21. *Remlinger:* Contribut. à l'étude de la toxine rabique. Cpt. rend. soc. Biol. 1904. — 22. Derselbe: Accidents paralytiques au cours du traitement antirabique. Annales de l'Institut Pasteur. 1905. — 23. *Rochaix* et *Durand:* La réaction d'Abderhalden au cours d'une paralysie consécutive au traitement antirabique. Cpt rend. soc. Biol. **79**. 1916. — 24. Derselbe: Paralysie ascendante consécutive au traitement antirabique. Arch. d. médec. exp. et de l'anatomie patholog. **79**. 1916. — 25. *Rochaix:* Le traitement antirabique dans la région lyonnaise. 1917. Journ. de Physiol et de Pathol. **18**, Nr. 1. 1919. — 26. *Simon:* Über Lähmungen im Verlaufe der Tollwutschutzimpfung. Zentrbl. f. Bakteriol. **68**. 1913. — 27. *Alivisatos,* G. P.: Die Schutzimpfung gegen Lyssa mit dem mit Äther behandelten Virus fixe. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 9.



Kurze Mitteilung.

Blutbild und Blutkrise bei experimenteller Bleivergiftung.

Bemerkungen zu der gleichnamigen Arbeit von *H. Rauch*.
Diese Zeitschrift Band 28, Seite 50.

Von

Privatdozent **Dr. Victor Schilling**,
I. Med. Klinik, Berlin.

(Eingegangen am 26. Juni 1922.)

Rauch schreibt ohne Literaturangaben:

„*Ich halte somit die basophil — getüpfelten roten Blutkörperchen für degenerative Regenerationsformen . . .*" *Rauch* nimmt weiter an, daß die basophile Tüpfelung durch „eine abnorme Verklumpung des basophilen Spongioplasmanetzes" entsteht.

Beide Entdeckungen entsprechen absolut meiner seit Jahren *Naegeli* gegenüber vertretenen Anschauung, die ich in einer ausführlichen histologischen Studie (Fol. haem. Arch. 11, S. 327. 1911) begründet habe. In meinem 1912 erschienenen Leitfaden „Das Blutbild"[1]) steht unter

„*3. degenerierte regenerative Erythrocyten:*

a) blau punktierte Erythrocyten-basophile Punktierung"

und in der Beschreibung „degenerative tropfige Auflösungsform der Polychromasie".

Die abnormen Verklumpungen des basophilen Spongioplasmanetzes (Netzsubstanz) habe ich in der erwähnten Studie und in meinen Arbeiten über die basische Substanz der Erythrocyten im „dicken Tropfen" gerade auch für Bleivergiftungen in allen Übergängen beschrieben und abgebildet[2]).

Ich hoffe, daß die *wörtliche* Übereinstimmung unserer Definitionen, die übrigens auch den Anschauungen *Askanazys* und *Pappenheims* nahestehen, dazu beiträgt, die immer wieder auftauchende, *unhaltbare*, karyogen-regenerative Abstammung der basophilen Punktierung (*P. Schmidt*, *Naegeli*, *Kreibich*, *Le Blanc* u. a.) nun endlich auch aus den klinischen und experimentellen Arbeiten verschwinden zu lassen.

[1]) *Gustav Fischer*, Jena.

[2]) Siehe besonders „Anl. z. Diagn i. dicken Bluttropfen", I. Aufl. 1917 (*G. Fischer*), ausführlicher Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **234**. 548 und 582 ff. 1921.

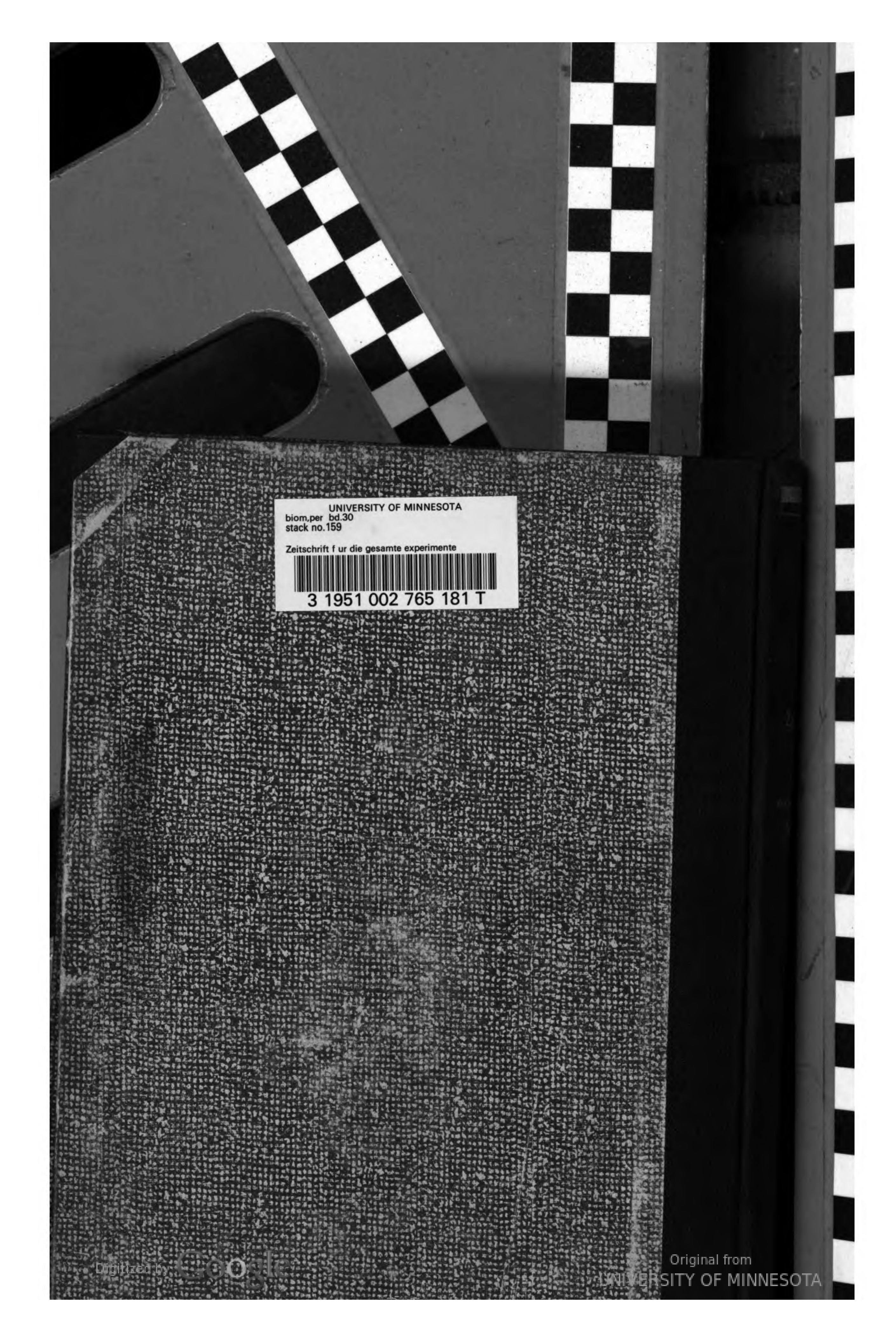


Autorenverzeichnis.








UNIVERSITY OF MINNESOTA
biom,per bd.30
stack no.159
Zeitschrift f ur die gesamte experimente
3 1951 002 765 181 T

